

# **8** HUBUNGAN INANG – PARASIT

8.1. PENDAHULUAN	166
8.2. MIKROORGANISME SEBAGAI PATOGEN	167
8.2.1. Mekanisme Penetrasi Bakteri Patogen	168
8.2.2. Pemindahsebaran	170
8.3. INTERAKSI MIKROBA DENGAN ORGANISME TINGKAT TINGGI	171
8.4. FAKTOR VIRULENSI MIKROBA	172
8.4.1. Faktor Virulensi Yang Berperan Dalam Kolonisasi	172
8.4.2. Faktor Virulensi Yang Merusak Inang	184
8.5. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI RESISTENSI INANG	200
8.5.1. Faktor Resistensi Lingkungan	201
8.5.2. Resistensi Individu, Ras dan Spesies	202
8.6. MEKANISME PERTAHANAN EKSTERNAL	203
8.6.1. Kulit dan Membran Mukosa	203
8.6.2. Sekresi Senyawa Kimia	203
8.7. MEKANISME PERTAHANAN INTERNAL (RESISTENSI INANG NONSPESIFIK)	203
8.7.1. Inflamasi	204
8.7.2. Demam	205
8.7.3. Sel Natural Killer	207
8.7.4. Sel Fagosit	207
8.7.5. Komplemen, Sitokin, Interferon, TNF	211

## 8.1. PENDAHULUAN

Tubuh hewan secara terus menerus bersentuhan dengan mikroorganisme. Sebenarnya, triliunan sel bakteri terdapat dalam atau pada tubuh manusia dan sebagian besar memberikan keuntungan, bahkan kadang-kadang sangat dibutuhkan peranannya dalam kesehatan menyeluruh dari seseorang. Organisme ini secara bersama-sama berhubungan sebagai flora “normal”, dan mewakili spesies yang mengembangkan suatu hubungan yang baik dengan jaringan tertentu dari tubuh hewan.

Suatu **parasit** merupakan organisme yang hidup pada permukaan atau dalam suatu organisme kedua, yang disebut **inang**. Interaksi yang membentuk hubungan inang-parasit adalah kompleks. Ketika suatu parasit mencoba untuk menyebabkan infeksi, inang merespon dengan menggerakkan suatu kesatuan tempur dari mekanisme pertahanan. Kemampuan mencegah penyakit yang akan memasuki mekanisme pertahanan disebut **resistensi (kekebalan)**. Tanpa resistensi disebut **kerentanan**.

Resistensi inang terhadap masuknya parasit dipisahkan menjadi dua tipe: resistensi non-spesifik dan resistensi spesifik. **Resistensi nonspesifik**, atau alami, resistensi yang termasuk mekanisme pertahanan alami yang melindungi inang dari bermacam parasit tanpa menghiraukan apakah tubuh menghadapi tipe parasit sebelumnya atau tidak. **Resistensi spesifik**, atau imunitas, merupakan mekanisme pertahanan yang telah dikembangkan untuk merespon suatu parasit tertentu, atau spesifik. Mekanisme pertahanan imun spesifik demikian didapatkan inang sebagai suatu akibat dari permulaan adanya parasit.

Dalam dunia organisme, resistensi nonspesifik merupakan hal paling umum dan mendasar untuk pencegahan penyakit. Tumbuhan dan sebagian besar hewan bertahan hanya dengan resistensi nonspesifik terhadap dunia patogen potensial. Hanya hewan vertebrata yang memiliki resistensi spesifik atau mendapatkan suatu respon imun spesifik. Oleh karena itu mereka lebih efisien dalam melawan infeksi. Pertama mereka menggunakan mekanisme resistensi nonspesifik, dengan segera tersedia, menyerang masuknya parasit; selanjutnya mereka mengandalkan imunitas spesifik sebagai bantuan atau, pada suatu penyakit yang terus-menerus, sebagai akhir dari resistensi. Jika pengaruh gabungan dari resistensi alami dan imunitas didapatkan tidak mampu menghentikan penyebaran infeksi, akhirnya selalu terjadi kematian inang.

Untuk menolong inang, dilakukan terapi antimikroba, seperti penggunaan antibiotik. Pengobatan ini tidak selalu menghancurkan parasit secara sempurna. Dalam hal kebanyakan hanya “membeli waktu” untuk memberi kesempatan kepada inang untuk

menghilangkan parasit dengan mekanisme pertahanan inang apa saja yang dapat berhubungan dengan parasit.

## 8.2. MIKROORGANISME SEBAGAI PATOGEN

Organisme atau parasit yang membuat kerusakan atau kerugian terhadap tubuh inang, disebut **patogen**. Kemampuan mikroorganisme untuk menimbulkan penyakit disebut **patogenisitas**. Ketika suatu mikroba memasuki inang (ketika memasuki jaringan tubuh dan memperbanyak diri), mikroba menimbulkan infeksi. Jika inang rentan terhadap infeksi dan fungsinya dirusak, hal ini disebut penyakit. Maka suatu patogen merupakan beberapa mikroorganisme atau organisme yang lebih besar mampu menyebabkan penyakit. Contoh organisme yang berukuran besar adalah cacing *Trichinella* yang menyebabkan trichinosis, suatu penyakit parasit yang merusak jaringan otot.

Kemampuan mikroorganisme patogen untuk menyebabkan penyakit tidak hanya dipengaruhi oleh komponen yang melekat pada mikroba, tapi juga oleh kemampuan inang untuk melawan infeksi. Saat ini, peningkatan jumlah infeksi disebabkan oleh mikroorganisme yang sebelumnya dianggap tidak patogen; terutama anggota flora normal. Infeksi ini berkembang dalam manusia yang faktor resistensinya dirusak oleh penyakit lain atau karena terapi antibiotik dan terapi immunosupresif yang berkepanjangan. Mikroorganisme demikian disebut **patogen oportunistik**, yang dapat memulai penyakit pada individu yang sehat.

Derajat kemampuan suatu patogen, oportunistik atau primer, untuk menyebabkan penyakit disebut **virulensi**. Komponen mikroba yang meningkatkan patogenisitas mikroorganisme disebut **faktor virulensi**. Jika satu mikroba lebih mampu menghasilkan suatu penyakit, dikatakan lebih virulen dari yang lain. Faktor virulensi beberapa patogen mudah diidentifikasi. Sebagai contoh, sel *Streptococcus pneumoniae* yang memiliki kapsul bersifat virulen dan menyebabkan pneumonia, sebaliknya yang tidak berkapsul bersifat avirulen. Strain virulen dari *Corynebacterium diphtheriae* menghasilkan suatu toxin yang menyebabkan diphtheria. Untuk kebanyakan patogen; faktor virulensi tidak begitu nyata.

Tahap-tahap yang dilakukan suatu patogen untuk menyebabkan penyakit infeksi, sebagai berikut:

1. Harus menginfeksi inang (suatu patogen primer harus memasuki inang).
2. Harus melakukan metabolisme dan memperbanyak diri dalam jaringan inang.
3. Harus melawan pertahanan inang, untuk sementara.

4. Harus merusak inang.

### 8.2.1. Mekanisme Penetrasi Bakteri Patogen

Suatu patogen pertama kali harus mencapai jaringan inang dan memperbanyak diri sebelum melakukan kerusakan. Dalam banyak kasus, hal yang dibutuhkan adalah organisme harus menembus kulit, membran mukosa, atau epitel intestin, permukaan yang secara normal bertindak sebagai barrier mikroba. Melintasi kulit masuk ke lapisan subkutan hampir selalu terjadi melalui luka; jarang dilakukan patogen menembus melewati kulit yang utuh.

**Penetrasi atau Penembusan Mukus.** Permukaan mukosa ditutupi oleh selapis tipis mukus, yang tersusun dari beberapa karbohidrat. Lapisan ini merupakan barrier pertama yang menghadapi patogen ketika memasuki hospes. Beberapa organisme memiliki kemampuan untuk menguraikan mukus dengan menggunakan enzim yang dikeluarkannya. Faktor lain yang membantu penembusan lapisan mukosa adalah motilitas atau pergerakan. Sebagai contoh motilitas kelihatan terlibat dalam kolonisasi *V. cholerae*. Motilitas meningkatkan serbuan *Salmonella* dan penembusan sel epitel, meskipun tidak sangat diperlukan. Walaupun demikian, patogen lain yang menembus permukaan mukosa dan berinteraksi secara baik dengan sel epitel mukosa adalah nonmotil /tidak bergerak. Beberapa contoh, termasuk spesies *Shigella* dan *Yersinia* (pada suhu 37°C). Mekanisme penembusan dan peran mukus dalam proses ini, tidak dikelompokkan. Sel M (sel epitel yang khusus) memiliki sedikit mukus pada permukaannya, sebaliknya sel epitel bentuk silinder dilapisi mukus yang lebih tebal. Terlihat bahwa sebagian besar mikroorganisme menembus lewat sel M, tidak terdapatnya suatu barrier mukus pada sel M mukus kemungkinan dianggap tidak memainkan peran yang berarti dalam kolonisasi dari sel ini. Sebagai pengganti, beberapa toxin bakteri yang menyebabkan diareha, juga menyebabkan hilangnya mukus. Hilangnya mukus memudahkan jalan masuk ke sel epitel mukosa, meskipun mikroorganisme penghasil toxin tersebut ingin menghindari pencucian selama proses ini.

**Perlekatan spesifik.** Sebagian besar infeksi mikroba dimulai dalam membran mukosa pada saluran pernapasan, urin, atau genitourinari. Hal ini dianggap bukti bahwa bakteri atau virus mampu memulai infeksi dengan kemampuan melekat secara spesifik kepada sel epitel. Bukti untuk **spesifisitas** ada beberapa tipe. **Pertama**, merupakan spesifisitas jaringan. Suatu mikroba penyebab infeksi tidak melekat pada semua sel epitel secara bersama-sama, tapi memperlihatkan selektivitas dengan melekat pada daerah tubuh

tertentu dimana secara normal dia dapat masuk. Sebagai contoh, *Neisseria gonorrhoeae*, agen penyebab penyakit menular secara seksual gonorrhea, melekat lebih kuat terhadap epitel urogenital dibanding ke jaringan lain. **Kedua**, spesifisitas inang; suatu strain bakteri yang secara normal menginfeksi manusia akan lebih kuat melekat kepada sel epitel manusia yang cocok dibanding dengan sel yang sama pada hewan (contoh, tikus), atau sebaliknya.

Perlekatan terhadap permukaan mukosa memainkan suatu peranan yang besar dalam kolonisasi mukosa untuk hampir semua patogen mukosa. Mekanisme yang sebenarnya digunakan untuk perlekatan sering melibatkan pengikatan appendag permukaan bakteri seperti pili (fimbriae) terhadap reseptor permukaan sel inang. Pertanyaan ditujukan langsung terhadap bahan apa yang terlibat dan terungkap reseptor penyentuh untuk perlekatan. Banyak penelitian yang sudah dilakukan terhadap daerah ini, termasuk karakterisasi gen yang dilibatkan pada sintesis pili dan identifikasi reseptor inang. Sebagai alternatif, bakteri dapat membuat adhesin nonfimbria sebagai perantara perlekatan. Contoh tersebut termasuk adhesin afimbria dari *E. coli* dan hemagglutinin bentuk-filamen dari *Bordetella pertussis*.

Sebagai tambahan untuk perlekatan terhadap reseptor permukaan mukosa, beberapa adhesin bakteri memerantarai kontak bakteri dengan bakteri, terbentuk dalam susunan mikrokoloni yang berikatan secara bersentuhan. Beberapa patogen yang diperantarai tipe tersebut termasuk enteropatogenik *E. coli* (EPEC) dan *V. cholerae*. Peranan perlekatan antara bakteri dilakukan dalam kolonisasi mukosa tetap menentukan, meskipun hal ini bersifat spekulasi dengan alasan sekali suatu patogen berhasil berikatan terhadap permukaan inang, mereka dapat menyebar, merupakan suatu keberuntungan karena dapat menolong sel-sel lain yang berikatan. Dengan kata lain, bakteri berpisah pada permukaan inang, mereka dapat tetap tinggal dan saling berikatan dengan sesamanya lebih cepat daripada langsung kepada permukaan sel inang, yang membatasi daerah ini. Perlekatan antara bakteri ini, dianggap bahwa bakteri mengekspresikan reseptor khusus yang menyerupai sel inang atau adhesin tersebut dapat mengenali reseptor yang berbeda pada bakteri dan sel inang. Dengan kata lain, bakteri mengekspresikan tipe adhesin yang berbeda untuk kontak interspesies (bakteri-sel inang) dan intraspesies (bakteri-bakteri).

### 8.2.2. Pemindahsebaran

Suatu patogen yang sangat virulen akan membawa kehancuran bagi dirinya sendiri bila membunuh inang yang menghidupinya atau melalui resistensi inang yang menghancurkannya. Karena alasan tersebut maka semua epidemi sifatnya terbatas, yaitu inang yang resistensinya rendah akan lenyap dan anggota-anggota populasi yang sangat resisten akan bertahan hidup. Penyebaran atau penularan tergantung pada dua faktor penting, yaitu terlepasnya patogen dari inang dan masuknya patogen ke dalam inang yang rentan.

Cara terlepasnya patogen tergantung pada situs infeksi pada inang. Penyebab penyakit saluran pernapasan seperti, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, meninggalkan tubuh melalui eksudat dari mulut, hidung, serta tenggorokan. Bersin dan batuk mempercepat penyebaran mikroba patogen dan menambah peluang untuk memasuki inang lain.

**Cara Penularan.** Terdapat beberapa cara penularan kuman yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi, antara lain:

- 1). Kontak langsung melalui hubungan seksual (sifilis, gonorhe, trakoma)
- 2). Udara pernapasan (influenza, tuberkulosis, cacar, campak, gondongan)
- 3). Melalui mulut : air (kolera, disentri), makanan beracun (*C. botulinum*).
- 4). Melalui tusukan benda tajam : tetanus, rabies (gigitan anjing gila), hepatitis, AIDS (jarum untuk transfusi darah).
- 5). Serangga : serangga bekerja sebagai vektor mekanik (disentri dan demam tifoid oleh lalat rumah) atau vektor biologis (malaria, demam berdarah oleh nyamuk).
- 6). Infeksi melalui laboratirium klinik : infeksi dapat terjadi melalui kelalaian pekerja medis di rumah sakit atau tempat praktek, sebagai contoh, dalam penyuntikan, fungsi lumbal, katekterisasi, dan lain-lain, yang dilakukan tidak menurut ketentuan kesehatan.

### 8.3. INTERAKSI MIKROBA DENGAN ORGANISME TINGKAT TINGGI

Tubuh hewan menyediakan lingkungan yang disukai beberapa mikroorganisme. Yang kaya akan nutrisi organik dan faktor pertumbuhan yang dibutuhkan oleh heterotrof, lingkungan menyediakan kondisi pH, tekanan osmotik, dan suhu yang relatif konstan. Walaupun demikian tubuh hewan tidak harus dianggap sebagai satu lingkungan mikroba yang umum. Setiap daerah atau organ berbeda secara kimia dan fisik dari daerah lain, jadi menyediakan suatu lingkungan yang selektif dimana lebih disukai macam mikroorganisme tertentu. Kulit, saluran pernapasan, saluran gastrointestinal, dan yang

lainnya menyediakan kondisi kimia dan fisik yang sangat beragam dimana mikroorganisme yang berbeda dapat tumbuh secara selektif. Lebih lanjut, hewan memiliki suatu perbedaan mekanisme pertahanan yang berbeda yang bertindak untuk mencegah atau menghambat masuk dan tumbuhnya mikroorganisme. Mikroorganisme yang akhirnya berkolonisasi dengan baik dapat mengembangkan cara untuk menghindari mekanisme pertahanan tersebut.

Infeksi seringkali dimulai pada tempat yang disebut membran mukosa tubuh hewan. Membran mukosa ditemukan di seluruh tubuh termasuk mulut, farink, esofagus, saluran urin, pernapasan, dan gastrointestin. Membran mukosa terdiri dari lapisan tunggal atau banyak sel epitel, sel yang dikemas secara rapat dan langsung berhubungan dengan lingkungan eksternal. Membran mukosa seringkali ditutupi dengan suatu lapisan pelindung dari mukus, terutama bahan glikoprotein, yang melindungi sel epitel. Ketika bakteri menyentuh jaringan inang pada membran mukosa, mereka dapat berhubungan secara longgar atau secara terikat. Jika berhubungan secara longgar biasanya terlepas oleh proses fisik, tetapi dapat juga berikatan secara spesifik terhadap permukaan epitel sebagai akibat pengenalan sel dengan sel spesifik antara patogen dan inang. Dari sini sebenarnya infeksi jaringan dapat diikuti. Ketika ini terjadi, barrier mukosa dipecahkan, mengijinkan patogen untuk memasuki jaringan yang lebih dalam.

Mikroorganisme hampir selalu ditemukan pada bagian tubuh yang terbuka ke arah luar seperti, rongga mulut, saluran pernapasan, intestin, genitourinari. Mereka tidak ditemukan dalam organ dan darah dan sistem limf dari tubuh; jika mikroba ditemukan pada bagian ini, biasanya menandakan suatu tempat infeksi.

## **8.4. FAKTOR VIRULENSI MIKROBA**

Beberapa bakteri mengeluarkan bahan atau senyawa yang mendukung virulensinya, yang memiliki struktur khusus. Namun, pada beberapa mikroorganisme, komponen yang membuat virulensi tidak jelas dan tidak diketahui. Beberapa faktor virulensi mikroba yang sudah diketahui dibahas di bawah ini.

### **8.4.1. Faktor Virulensi Yang Berperan Dalam Kolonisasi**

Dalam interaksi antara bakteri patogen gram-negatif dengan organisme tingkat tinggi, struktur permukaan bakteri (fimbria, flagella, antigen kapsul, enzim, dan komponen membran luar) memainkan peranan penting yang sama baiknya dengan faktor-faktor pada jaringan inang. Struktur permukaan penting dalam hal virulensi

bakteri, terutama kemampuannya menempel, pembentukan koloni sebagai tahap awal infeksi.

### **A. Pergerakan Bakteri**

**Flagela dan Pergerakan berenang.** Adanya flagela pada permukaan bakteri patogenik dan oportunistik dianggap dapat memudahkan kolonisasi dan penyebaran dari tempat awal

*Proteus* basil merupakan bakteri dimorfik. Ketika tumbuh dalam medium cair, sel bertingkah laku sebagai perenang, dan memiliki morfologi yang berbeda; contoh mereka bergerak, berflagel peritrika (6-10 flagel per sel) batang, panjangnya 1.0 – 2.0  $\mu\text{m}$ . Basil ini disebut sebagai sel perenang (swimmer cell), mempunyai kesamaan dalam beberapa aspek fisiologinya dengan anggota lain famili Enterobacteriaceae. Ketika dipindahkan ke medium padat, *Proteus* basil mengalami morfogenesis menjadi sel berkerumun ('swarming') dan berkerumun di atas medium padat. Macam pertumbuhan *Proteus* basil pada medium nutrisi yang dipadatkan merupakan Fenomena Perkerumunan (swarming). Sifat ini tidak hanya dimiliki *Proteus spp.* tapi juga *Vibrio spp.* Dan *Serratia spp.* juga mikroorganisme gram-positif *Bacillus spp* dan *Clostridium spp.*

Pertumbuhan swarming dapat digambarkan secara sederhana sebagai perubahan dari batang pendek kepada nonseptate, multinukleat swarmer dengan panjang 20 – 80  $\mu\text{m}$ , yang disertai oleh 50-500 kali lipat pertambahan jumlah flagella, tergantung pada ukuran individu sel swarmer. Flagella yang baru disintesis pada swarmer tersusun dari protein yang sama dengan sel swimmer (flagelin 36,7 kDa). Perubahan morfologi dari swimmer ke swarmer bersamaan dengan beberapa perubahan ciri struktural dan biokimia.. Sebagai contoh jumlah nukleotida pada swarmer seimbang terhadap pertambahan panjang, dan pada swarmer dengan panjang 40  $\mu\text{m}$  memiliki kurang lebih 20 kromosom. Pada sel swarmer, lipopolisakarida terutama dengan rantai samping O-antigen panjang, sedangkan pada batang yang pendek disintesa LPS rantai O panjang dan pendek. Bagaimanapun, potongan utama LPS tersusun dari bahan dengan berat-molekul-rendah. Membran luar swarmer memperlihatkan fluiditas yang lebih tinggi dari swimmer. Juga berbeda pada tingkat beberapa protein dan ekspresi beberapa enzim seperti tryptofanase, fenilalanin deaminase, dan urease, juga HpmA hemolysin.



## **B. Perlekatan Bakteri**

### **a. Fimbria**

#### **Fimbriae dan kemampuan menempel**

Perlekatan bakteri terhadap permukaan epitel menjadi satu hal terpenting faktor virulensi, memainkan peranan penting dalam memulai infeksi saluran urin. Kemampuan melekat bakteri seringkali dihubungkan dengan adanya fimbria pada sel bakteri. Penelitian secara *in vitro* memperlihatkan bahwa fimbriae mempertinggi perlekatan sel bakteri terhadap sel uroepitel tetapi menyebabkan patogen lebih rentan terhadap fagositosis. Bakteri dengan jumlah fimbriae banyak lebih mudah dicerna oleh sel polymorphonuclear monolayer dibandingkan dengan jumlah fimbriae sedikit.

Berdasarkan penelitian ultrastrukturnya, *Proteus* mempunyai dua tipe fimbriae: pertama fimbriae tebal dengan diameter filamen mendekati 7 nm yang disebut fimbriae tipe IV (mannose resistant / proteus-like fimbriae atau MR/P); kedua fimbriae tipis dengan diameter filamen mendekati 4 nm yang disebut fimbriae tipe III (mannose resistant *Klebsiella*-like fimbriae atau MR/K), fimbriae ini dihubungkan dengan kemampuannya untuk hemagglutinasi eritrosit.

### **b. Adhesin**

Bakteri melakukan sejumlah mekanisme dimana dia dapat menempel atau menembus jaringan inang. Bakteri melekat hanya kepada permukaan yang komplemen, dan perlekatan melibatkan suatu interaksi di antara struktur pada permukaan bakteri (adhesin) dan reseptor pada substrat. Biasanya, ligand multipel pada permukaan patogen tersedia untuk meningkatkan kekuatan dan spesifisitas perlekatan ketika ligand tersebut digunakan bersama-sama. Dengan target struktur yang mengandung matriks glikoprotein, glikoprotein membran integral, atau glikolipid, adhesin merupakan protein yang digunakan dalam interaksi protein-karbohidrat atau protein-protein. Secara resmi tetap dimungkinkan bahwa adhesin merupakan karbohidrat yang digunakan karbohidrat yang sama, sebagaimana yang terjadi dalam sejumlah interaksi eukariot, tetapi tipe perlekatan bakteri ini belum dapat digambarkan.

Adhesin secara normal dilihat pada permukaan luar sel atau keluar dari 'appendage' seperti fimbria. Bakteri dan sebagian besar substrat biologik dianggap sebagai muatan negatif. Penyusunan adhesin tersebut pada jarak tertentu dari sel bakteri membantu mengatasi serangan yang menolaknya dan mengijinkan kontak dengan reseptor pada permukaan substrat pada jarak tertentu dari bakteri.

Adanya suatu reseptor yang komplemen pada substrat tidak selalu sama dengan kemampuan suatu bakteri untuk kolonisasi pada jaringan tersebut. Sebagai contoh, *E. coli*, yang menghasilkan adhesin spesifik-manosa, tidak berkolonisasi pada semua substrat mengandung manosa. Dari fakta ini dianggap bahwa proses perlekatan dapat melibatkan penyajian yang benar, orientasi, dan mudah dicapai oleh adhesin bakteri dan reseptor jaringan inang. Terdapat korelasi positif di antara kemampuan sel jaringan inang untuk mengikat suatu bakteri patogen dan kerentanan inang terhadap patogen tersebut. Sebagai contoh *Bordetella pertussis* melekat dengan baik pada sel bersilia manusia tetapi tidak melekat pada sel yang sama dari spesies mammalia lain yang tidak menerima *B. pertussis*. Sebagai tambahan untuk spesifisitas infeksi, kerentanan suatu individu dalam suatu spesies dapat berikatan kepada pelek, dianggap diperantarai oleh penyajian reseptor spesifik yang sering ada dalam bentuk antigen golongan darah. Perlekatan *E. coli* kepada sel epitel dari pasien dengan infeksi saluran urin yang berulang, dapat lima kali lebih besar dibandingkan dengan perlekatan kepada sel dari individu yang bebas-infeksi.

Dengan cara yang sama, *Streptococcus pneumoniae* diisolasi dari penderita otitis media memperlihatkan kecenderungan yang lebih besar untuk melekat kepada sel nasofarinx dari pada sel dari pasien penderita septisemia atau meningitis, dengan anggapan bahwa strain tersebut memperlihatkan tropisma jaringan. Beberapa adhesin yang dimiliki oleh bakteri patogen:

**Adhesin sel uroepitel.** Uroepithelial Cell Adhesin (UCA), merupakan suatu protein yang diisolasi dari isolat uropatogenik *P. mirabilis* HU 1069. Adesin yang ditemukan berpengaruh untuk penyerangan bakteri terhadap sel uroepitel. Gen *ucaA* terdiri dari 540 bp yang mengkode suatu polipeptida terdiri dari 180 asam amino, termasuk 22 asam amino pengenalan urutan peptida.

**Adhesin FHA (filamentous hemagglutinin).** FHA *Bordetella pertussis* merupakan protein sekretori 220-kDa yang mengandung beberapa epitope dan dapat mengenali reseptor pada permukaan sel inang. Reseptor tersebut termasuk suatu domain pengikat-heparin ujung-N yang mengikat polisakarida mengandung sulfat, dan dilibatkan dalam hemaglutinasi, suatu domain lektin ujung-N yang mengikat asam sialat dan dilibatkan dalam hemaglutinasi., suatu domain lektin untuk sel bersilia, suatu domain yang mengandung urutan RGD (arginin-glisin-asparagin) yang mengikat CR3 integrin

leukosit, dan dua daerah yang meniru daerah pengikatan pada faktor X cascade koagulasi dan berikatan kepada CR3 leukosit. Dua daerah FHA juga memperlihatkan sekitar 30% urutan yang sama dengan keratin dan elastin.

### **C. Resistensi Bakteri Terhadap Komplemen**

Sistem komplemen, pertama dikenal lebih dari 100 tahun yang lalu karena kemampuannya untuk menghambat bakteri gram-negatif, memainkan peran kunci dalam respon inang terhadap invasi dan infeksi. Suatu rentang aktivitas biologik yang luas, termasuk opsonisasi, pembunuhan langsung beberapa strain bakteri gram-negatif, netralisasi virus berkapsul, pembuangan kompleks imun yang berbahaya, serta induksi dan modulasi respon peradangan, dapat diikuti aktivitas komplemen. Pentingnya sistem komplemen sebagai komponen pertahanan menyeluruh dalam luasnya distribusi sistem ini dalam kingdom hewan dan dalam peningkatan kerentanan terhadap infeksi dari kekurangan-kekurangan komponen komplemen tertentu secara individu.

Meskipun bakteri gram-negatif dapat berperan sebagai aktivator efisien dari 'cascade' komplemen secara langsung atau sebagai akibat dari pengikatan antibodi pengaktif-komplemen terhadap permukaan sel, peptidoglikan berperan sebagai suatu barrier untuk penempelan dengan 'late-acting', komponen komplemen pengganggu-membran. Sebagai akibatnya, aktivasi komplemen pada permukaan bakteri gram-negatif disertakan bukan untuk membunuh secara langsung tapi untuk opsonisasi. Sebaliknya, sejumlah besar bakteri gram-negatif rentan terhadap pembunuhan yang diperantarai komplemen, dan terpaparnya sel tersebut terhadap sumber komplemen, seperti plasma atau serum, menimbulkan suatu reduksi yang efisien dan cepat dalam kelangsungan hidup. Pembunuhan kadang-kadang disertai oleh lisis bakteri target karena terdapatnya enzim lisozim penghancur peptidoglikan, tetapi dapat didahului kematian sel pada kecepatan hampir maksimal dalam keadaan tidak adanya enzim tersebut. Aktivasi yang sesuai pada jalur komplemen klasik atau alternatif menimbulkan kerusakan populasi bakteri. Perubahan beberapa komponen "late-acting" menyebabkan tidak terjadinya pembunuhan, dan pemusnahan oleh aktivitas zat antibakteri yang tergantung pada perakitan komplemen kompleks penempelan membran dari permukaan bakteri. Kompleks tersebut, juga dikenal sebagai kompleks C5b-9, dirakit dari komponen komplemen "late acting", dan perpindahannya ke dalam membran luar memulai suatu rangkaian peristiwa yang kurang dimengerti yang mencapai puncak pada tahap hilangnya kelangsungan hidup sel secara irreversibel.

Beberapa strain bakteri gram negatif dapat mengalami efek letal dari komplemen dan isolat dari tempat infeksi yang mengandung konsentrasi efektif protein komplemen fungsional, menjadi lebih resisten terhadap komplemen dibanding organisme noninvasif. Sebagai contoh, sebagian besar strain penyebab septisemia atau bakterimia adalah resisten komplemen. Namun, mekanisme pertahanan inang lainnya seperti fagositosis memainkan peran penting dalam menentukan nasib patogen potensial, dan hal ini sulit untuk menentukan kontribusi yang tepat dari mekanisme selama pemaparan respon terhadap serangan mikroba.

Mikroorganisme memiliki sejumlah strategi untuk mengelak dari penempelan komplemen; mekanisme tersebut termasuk kegagalan untuk mengaktifkan atau mengikat komponen komplemen, mendegradasi protein permukaan, dan mekanisme untuk “blocking” perakitan lesi C5b-9 fungsional pada permukaan sel. Bakteri gram-negatif secara pasti mendapat keuntungan dari suatu rentang mekanisme resistensi dan sangat mengandalkan pada tanda dari struktur permukaan sel yang mampu mengatur ekspresi dan pengikatan komplemen. Hampir tanpa kecuali, strain bakteri gram-negatif yang kasar penghasil polisakarida tanpa rantai samping O-spesifik, sangat rentan terhadap pembunuhan yang diperantarai-C5b-9, sedangkan strain yang halus yang mensintesis liposakarida lengkap seringkali resisten komplemen. Polisakarida kapsul dan protein membran luar dalam keadaan tertentu meningkatkan resistensi terhadap komplemen.

**Penentuan Resistensi Komplemen.** Komplemen menempel pada bakteri gram-negatif target yang rentan, terlihat sebagai efek primernya pada parameter metabolik seluler; resistensi terhadap komplemen, bagaimanapun, merupakan ikatan yang sangat dekat terhadap kapasitas struktur permukaan bakteri untuk mengatur aktivasi komplemen dan kestabilan penempatan kompleks penempelan komplemen.

Karena jalur alternatif dapat terlaksana dalam keadaan tidak adanya reaksi antigen-antibodi, maka jalur ini secara filogenetik dianggap mekanisme pertahanan yang lebih primitif dari pada jalur klasik. Kenyataan ini tidak selalu benar, tetapi jelas bahwa beberapa bakteri gram-negatif sudah mengembangkan struktur permukaan yang menghambat aktivasi jalur alternatif, dengan kata lain dapat bertahan hidup pada darah dan cairan jaringan. Sebagai contoh, *E. coli* K1 dan strain *Neisseria meningitidis* B mensintesis eksopolisakarida yang mengandung  $\alpha$ -2,8-terikat asam sialat yang menghambat aktivasi jalur alternatif dengan mempermudah pengikatan faktor H terhadap C3b. Oleh karena itu, dalam keadaan tidak adanya antibodi, diduga terjadi sedikit

penempatan komplemen pada permukaan strain tersebut. Kenyataannya, beberapa strain tersialitisasi rentan terhadap penempelan komplemen, meskipun mekanisme aktivasi komplemen pada lingkungan yang mengelilinginya tidak jelas.

Karena peran kunci tersebut dalam pengaturan aktivitas komplemen pada permukaan sel, peningkatan penempatan produk pembelahan C3 pada permukaan bakteri gram-negatif dalam hubungannya dengan pembunuhan ditentukan oleh sejumlah kelompok. Sudah ditemukan jumlah produk pembelahan C3 yang seimbang terendapkan pada sel *S. typhimurium* resisten-serum dan pada strain yang sama yang disebut rentan terhadap komplemen dengan pemberian Tris dan EDTA. Dengan immunofluoresensi, sudah diperlihatkan penempatan produk C3 yang seimbang pada suatu strain resisten-serum sebelum dan sesudah konversi fenotipik terhadap kerentanan. Walau bagaimanapun, penelitian ini tidak memberikan indikasi dimana C3 terdapat sebagai Cb3 aktif secara fungsional atau dimana Cb3 dipecah oleh protein pengendali cascade komplemen untuk menghasilkan produk, seperti iCb3, yang merupakan bahan tidak aktif dalam proses bakterisidal. Dari sebagian besar bukti, diperkirakan bahwa perbedaan di antara strain yang rentan dan resisten diperkirakan karena luas dan tepatnya penempatan C3b pada lokasi permukaan. Sebagai contoh, kurangnya penempatan C3 kepada strain resisten *Ps. aeruginosa* yang mengekspresikan rantai samping O-spesifik polisakarida panjang dan banyak dibandingkan kepada strain rentan yang mengalami defisiensi-rantai-samping-O dari pasien sistik fibrosis. Selanjutnya, Cb3 terdapat pada strain rentan, sedangkan sebagian besar C3 pada permukaan strain resisten dalam bentuk iC3b.

Membran luar merupakan bentuk asimetrik, dengan molekul lipopolisakarida ditempatkan secara khusus pada permukaan luar dan fosfolipid tetap menempati 'leaflet' bagian dalam. Makromolekul pada permukaan luar dianggap sangat penting dalam menentukan tempat terjadinya perakitan dan penyisipan C5b-9, dan sekarang terdapat suatu badan yang sangat besar berdasarkan bukti keterlibatan rantai samping O lipopolisakarida sebagai struktur utama penentu resistensi komplemen. Mutasi dari fenotip yang halus menjadi kasar, biasanya berhubungan dengan hilangnya kemampuan untuk mensintesis rantai samping O, yang diikuti dengan peningkatan yang besar dalam kerentanan terhadap komplemen.

Sejumlah protein yang dikode nonplasmid juga dapat mendukung resistensi terhadap komplemen. Sebagai contoh, pada *E. coli* protein membran luar 46KdA yang diekspresikan dalam jumlah besar pada suatu mutan resisten-serum secara fenotipik berhubungan dengan induksi kerentanan serum. Suatu protein memodifikasi respon

*N.gonorrhoeae* terhadap serum, diidentifikasi pada strain penghasil infeksi gonococcus yang disebarkan. Suatu gen ompA dari isolat mutan *E. coli* K1 virulen lebih sensitif terhadap komplemen dibandingkan strain induknya; perbaikan mutasi pada ompA dengan suatu gen ompA *E. coli* K-12, yang memiliki resistensi dan virulensi yang setara dengan strain induknya. Diduga fungsi protein tersebut sebagai penentu resistensi serum ketika komplemen dari rantai samping O lipopolisakarida terdapat secara penuh pada permukaan sel.

**Aktivitas Antibakteri Komplemen Dalam Pertahanan Imun.** Inang menyusun dan memusatkan penempelan imun untuk menyerang mikroorganisme yang masuk, dan hal ini sulit memperkirakan kontribusi yang tepat mekanisme komplemen humoral terhadap pengendalian infeksi gram-negatif. Pertahanan seluler melakukan suatu peran yang menonjol dalam membasmi patogen potensial yang secara umum diduga karena pembunuhan bakteri gram-negatif diperantarai-komplemen, merupakan hal penting kedua dalam melawan invasi. Meskipun demikian, terdapat indikasi adanya hubungan korelasi antara strain resisten terhadap komplemen dan kapasitas strain untuk menyebabkan infeksi sistemik. Korelasi tersebut ditegaskan dalam kasus bakterimia dan septisemia, dan suatu analisis dari sembilan penelitian yang dipublikasikan mengindikasikan bahwa 82% isolat dari infeksi tersebut adalah resisten.

Pada infeksi saluran kemih, terdapat bukti bahwa enterobakteri yang menginfeksi jaringan renal lebih resisten komplemen dibandingkan dengan yang menginfeksi saluran kemih bagian bawah. Dalam penelitian, beberapa pasien dengan infeksi saluran kemih bagian atas diinfeksi oleh strain yang rentan terhadap serum orang sehat tetapi tidak terbunuh oleh serum pasien yang terdapat 'blocking' antibodi.

Terdapat hubungan yang sangat kuat antara pasien penderita defisiensi homozigous pada komponen komplemen "late-acting" dengan infeksi berulang oleh *N. meningitidis* dan *N. gonorrhoeae*, pertahanan humoral dianggap suatu peran kunci untuk menyerang mikroba ini. Bersamaan dengan pengamatan tersebut, ditemukan bahwa gonococci yang diisolasi dari pasien penderita infeksi lokal simptomatik tidak komplikasi, bersifat rentan-komplemen, sedangkan gonococci dari pasien dengan infeksi yang disebarkan hampir selalu resisten.

**Komplemen Dan Bakteri Gram-positif.** Bakteri gram-positif tidak rentan terhadap pembunuhan langsung oleh kompleks C5b-9, dimana lapisan peptidoglikan, yang berada

di bawah membran luar pada bakteri gram-negatif, secara umum merupakan lapisan paling besar pada bakteri gram-positif. Lapisan tebal ini berperan sebagai barrier impermeabel terhadap komponen jalur penempelan membran dan melindungi membran sitoplasma. Bagaimanapun, sistem komplemen memainkan peran yang kritis dalam mengendalikan infeksi gram-positif karena kemampuannya untuk opsonisasi bakteri dan merupakan suatu sinyal untuk penelanan dan penghancuran oleh fagosit.

#### **D. Kemotaksis Bakteri**

Bakteri motil memiliki suatu sistem sensor yang berkembang baik dan menyebabkannya dapat berhasil berkompetisi dalam lingkungan alaminya. Sistem tersebut dapat mendeteksi perubahan konsentrasi senyawa kimia tertentu dan untuk berpindah tempat mendekati (kemotaksis positif) atau menjauhi (kemotaksis negatif) dari substansi, tergantung pada keadaan. Bakteri ditarik kepada beberapa senyawa kimia yang berbeda, sebaian besar yang tersedia sebagai nutrien. Di sini tidak ada hubungan antara metabolisme suatu senyawa kimia dan kemampuannya untuk menarik bakteri. Meskipun sebagian besar bahan yang tidak diinginkan menyebabkan kemotaksis negatif, bersifat racun, toxisitas tidak penting untuk suatu respon negatif.

**Respon Kemotaktik.** Metoda kuantitatif yang baik dapat digunakan untuk mengikuti gerakan bakteri dengan teknik mikroskopik dan fotomikrografik. Dalam keadaan tidak ada stimulus bakteri berenang pada suatu garis lurus untuk beberapa detik dan selanjutnya secara tiba-tiba, terlihat berguling-guling berbalik arah untuk beberapa saat sebelum berenang ke suatu arah yang baru. Bakteri melakukan respon terhadap stimuli senyawa kimia dengan perubahan pola normal berenang. Bakteri tidak sering berguling-guling ketika menghadapi peningkatan konsentrasi atraktan (senyawa kimia yang menarik), dan akan lebih sering berguling-guling pada saat konsentrasi menurun. Tanggapan dari perubahan konsentrasi tersebut adalah sementara; dalam hal ini bakteri memiliki beberapa macam memori sehingga dapat membandingkan lingkungan yang sudah dilewati dengan lingkungan yang ada dan untuk menginterpretasi sinyal tersebut.

#### **Aparatus/ Badan sensori**

**Kemoreseptor.** Komponen sistem sensori yang mengenali senyawa kimia dan mengukur perubahan konsentrasi adalah suatu kemoreseptor yang menempati membran plasma atau daerah periplasma. Reseptor merupakan molekul protein yang secara spesifik ditandai

untuk menerima sinyal hanya dari molekul atau kondisi fisik yang dibutuhkan badan sensor untuk dapat merasakannya. Pada *E. coli*, terdapat sekitar 20 reseptor *attractant* dan 10 reseptor *repellent* (senyawa yang tidak diinginkan). Sebagian besar reseptor, spesifik untuk satu atau dua senyawa kimia pada afinitas tinggi, tetapi biasanya memperlihatkan suatu rentang batas substansi yang akan direaksikan, beberapa cukup dengan senyawa kimia yang berafinitas rendah. Lingkungan keseluruhan yang dirasakan oleh bakteri, ialah suatu produk spesifisitas setiap reseptor individual dikalikan dengan kumpulan reseptor yang ada pada permukaan. Sejumlah reseptor, seperti untuk aspartat dan serin, adalah konstitutif, Untuk gula secara khusus diinduksi oleh pertumbuhan pada suatu substrat tertentu. Reseptor tersebut terdapat dalam konsentrasi yang besar, sekitar 10.000 molekul reseptor galaktosa, ribosa dan maltosa periplasma per sel ketika sangat terinduksi dan terdapat sekitar 5000 molekul reseptor aspartat dan serin per sel. Untuk gula, seperti maltosa, ribosa dan galaktosa, kemoreseptor merupakan suatu protein terlarut berukuran kecil yang menempati daerah periplasma. Protein tersebut merupakan protein pengikat yang serupa, yang aktif dalam pengambilan/uptake gula, meskipun uptake tidak penting untuk taksis. Kemoreseptor lain merupakan protein membran integral, seperti pada transpor asam amino dan gula ke dalam sel melalui sistem fosfortransferase. Jadi transpor dan kemotaksis berhubungan sangat erat.

**Protein Transducer.** Empat protein transducer, atau 'methyl-accepting chemotaxis protein (MCPs)', memainkan peran utama dalam pemrosesan sinyal transmembran, berperan sebagai komparator dalam sistem sensori dan menyampaikan informasi kepada badan flagel tentang perubahan konsentrasi kemoefektor. Protein membran integral tersebut merupakan hasil dari gen *tsr* (MCP I), *tar* (MCP II), *trg* (MCP III), dan *tap* (MCP IV), dan masing-masing gen tersebut spesifik untuk memerantarai sinyal yang berbeda dari serangkaian stimuli yang berbeda. Protein transducer menerima sinyal dari kemoreseptor, yang diduga menginduksi suatu perubahan konformasi pada protein transducer. Sebagai akibatnya, metilasi postransisional dari suatu residu glutamil oleh metiltransferase dan donor metil tersebut, terdapat *S*-adenosilmetionin. Derajat metilasi menggambarkan lingkungan sel dan peningkatan reaksi sampai pada tahap stabil yang merupakan suatu penempatan fungsi reseptor. Adaptasi terhadap stimuli adalah lengkap, tingkah laku prestimuli dilanjutkan ketika stabilnya reaksi metilasi dan aktivitas metiltransferase protein diseimbangkan oleh aktivitas suatu metilesterase protein. Jadi, hal tersebut merupakan proses metilasi dan dimetilasi yang terjadi secara konstan.



Pengendalian proses tersebut merupakan mekanisme yang memungkinkan respon dan adaptasi.

Informasi dari empat protein transducer berkumpul pada *switch* motor flagel, menghasilkan suatu efek segera pada rotasi flagel. *Switch* terdiri dari suatu kompleks tiga protein (FlaA 11,2, FlaQ, dan FlaN) yang menentukan arah rotasi motor, searah atau berlawanan jarum jam, dan juga ikut serta dalam konversi energi proton menjadi kerja mekanik rotasi. Kompleks *switch* tersebut kemungkinan ditempelkan kepada dasar dari badan dasar flagel. Pada suatu sel yang berenang bebas, semua flagel bersama-sama membentuk suatu berkas filamen berotasi secara selaras yang menyetir sel melalui medium. Selama berenang perlahan, semua flagel berotasi berlawanan arah jarum jam. Suatu pembalikan dari rotasi, satu atau lebih filamen mengacaukan berkas dan diikuti pergulingan. Respon kemotaktik dari pengaturan frekuensi pergulingan jadi meningkat sebagai hasil pengaturan pemutaran flagel. Penambahan atraktan menyebabkan penekanan pergulingan sebagai akibat rotasi flagel bakteri yang berlawanan jarum jam, sedangkan penambahan repellent menyebabkan peningkatan pergulingan, sebagai akibat rotasi searah jarum jam.

## **E. Enzim**

### **a. Protease.**

Protease merupakan enzim yang dikeluarkan oleh bakteri patogen untuk memecah IgA atau IgG (memisahkan protein carrier/fragmen Fab dengan fragmen Fc) sehingga fragmen Fc tidak dapat berikatan dengan antigen pada permukaan sel bakteri.

**Protease IgA dan IgG.** IgA dalam bentuk protein yang disekresikan (sIgA), merupakan dimer IgA yang digandeng bersama rantai J dan mengandung komponen yang disekresikan digunakan untuk transpor molekul antibodi. SIgA ini banyak terdapat dalam sekresi mukus. Fungsinya melindungi membran mukus dan melindungi jaringan dari bakteri dan produknya. SIgA resisten terhadap degradasi enzim proteolitik beberapa mikroorganisme; hanya sedikit mikroba yang mensintesis enzim proteolitik ekstraseluler yang mampu mengurangi IgA. Termasuk *N. gonorrhoea*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, dan *Streptococcus pneumoniae*, yang berhubungan dengan penyakit permukaan mukosa, juga beberapa patogen periodontal. Produksi enzim ini berhubungan dengan virulensi. Protease IgA bakteri dibedakan dari enzim proteolitik lain oleh sangat terbatasnya spesifisitas substrat, yang dapat memotong IgA1 pada Igs yang dihasilkan oleh manusia,

simpansi, dan gorila. Protease IgA memotong rantai kuat isotipe IgA1 pada suatu tempat spesifik dalam suatu segmen polipeptida 13 -asam amino kaya-prolin pada daerah tempatnya bergantung (engsel). Karena urutan ini tidak terdapat dalam IgA2, kelompok Ig ini resisten terhadap aksi protease IgA.

Sudah dilaporkan, strain *P. mirabilis* dari asal yang berbeda, juga strain *P. vulgaris* dan *P. penneri* menghasilkan protease IgA. Gambaran karakteristik utama protease IgA *P. mirabilis* merupakan pemotong rantai kuat Ig bagian luar daerah engsel. Juga sekitar 50% strain *P. vulgaris* melakukan aktifitas ini. Bagaimanapun, frekuensi produksi protease IgA oleh strain yang memilikinya berbeda untuk biotipe 2 dan 3. Suatu protease *P. mirabilis* yang menghidrolisa IgA mieloma sudah dilaporkan.

Suatu enzim proteolitik extraseluler yang memotong dua kelompok antibodi, IgA dan IgG, juga protein non-Ig seperti gelatin, komponen yang disekresikan, kasein, dan albumin serum bovin, sudah diisolasi dari isolat *P. mirabilis* yang diperoleh dari pasien penderita UTI kronik. Aktifitas enzimatik diperlihatkan oleh polipeptida 50-kDa, yang mampu memotong rantai  $\alpha$ - IgA sebagian besar antara domain C<sub>H</sub>2 dan C<sub>H</sub>3 untuk menghasilkan fragmen 47-kDa. Pemotongan IgA oleh protease *P. mirabilis* merupakan suatu proses dua tahap. Tahap pertama, mengeluarkan fragmen F(ab')<sub>2</sub> dan pFc. Tahap kedua, menghasilkan fragmen Fab dan Fc.

Proteinase *Proteus* merupakan metalloenzim yang serupa dalam beberapa hal terhadap metalloproteinase *Pseudomonas aeruginosa* dan *Serratia marcescens*. PH optimum aksinya adalah 8, yang tidak mengejutkan karena situasi alkalin sekelilingnya dimana enzim bekerja secara in-vivo. Hal ini terlihat selama infeksi, strain *P. mirabilis* mensintesis urease, yang memecah urea, yang berakibat menghasilkan kondisi alkalin optimal untuk aksi protease IgA dan IgG. Tipe Igs, IgA dan IgG terdapat dalam urin, dengan perbandingan kira-kira 1:3. Selain itu pasies dengan UTI *P. mirabilis* mengandung fragmen rantai- $\alpha$  identik dalam ukuran dengan fragmen yang dihasilkan protease *Proteus* secara invitro. Fragmen demikian tidak terdeteksi ketika strain yang menginfeksi tidak memiliki proteolitik. Beberapa spesimen urin juga mengandung protease dengan ukuran yang sama seperti isolat di atas dan enzim yang dikarakterisasi, yang memberikan bukti langsung dari sintesis macam enzim ini secara in-vivo.

Pneumococcus menghasilkan *immunoglobulin-degrading extraselluler protease*. Protease mengurangi sekresi IgA (S-IgA), IgA, IgG, dan IgM, ditemukan pada sejumlah

isolat dari pasien berpenyakit akut, tanpa keluhan. Dengan menghilangkan imunoglobulin, protease memainkan peranan penting untuk mempermudah kolonisasi pada permukaan mukosa.

#### **b. Neuraminidase**

Sejumlah organisme yang membentuk koloni pada saluran pernapasan menghasilkan enzim glikosidik neuraminidase. Enzim ini menyerang komponen glikoprotein dan glikolipid membran sel. Neuraminidase memotong terminal asam N-acetylneuraminic dari suatu gula yang berdekatan. Meskipun peran khusus enzim ini dalam penyakit tidak diperlihatkan, kemampuan organisme untuk tumbuh pada nasofaring dan dalam sekresi lendir pada batang bronkia, membutuhkan kemampuan metabolisme khusus. Neuraminidase hanya satu dari beberapa faktor yang mendukung serbuan organisme.

### **8.4.2. Faktor Virulensi Yang Merusak Inang**

#### **A. Komponen Seluler**

##### **a. Asam Teikoat**

Suatu penentu antigenik utama semua strain *Staphylococcus aureus* adalah asam teikoat ribitol grup-spesifik dinding sel. Penentu serologik polisakarida tersebut adalah N-asetilglukosamin. Dalam dinding sel, asam teikoat berhubungan dengan peptidoglikan pada suatu tempat yang taklarut dan membutuhkan enzim litik untuk pelepasannya. Asam teikoat ribitol tidak ditemukan pada *S. epidermidis* (yang mengandung asam teikoat gliserol).

Sebagian besar orang dewasa mempunyai reaksi hipersensitif kutanea dengan perantara asam teikoat, dan ditemukan presipitasi tingkat rendah dalam serumnya. Kenaikan tingkat antibodi asam teikoat yang disebabkan penyakit staphylococcus saat ini, seperti endokarditis atau bakterimia, dengan foki metastatik abses karena keterlambatan pengobatan dengan antibiotik.

Asam teikoat ekstraseluler mampu merespon penyelenggaraan yang cepat dari komponen komplemen pereaksi-awal sampai ke C5 dalam serum manusia. Aktivasi komplemen terjadi sebagai konsekuensi penyusunan kompleks imun di antara antigen dan antibodi IgG spesifik manusia. Dengan induksi abortif, reaksi penyelenggaraan-komplemen, asam teikoat melindungi staphylococcus dari opsonisasi komplemen-dependent.

### **b. Asam Lipoteikoat (LTA)**

Untuk suatu organisme yang menginfeksi inang, harus mampu mendapatkan suatu tempat pada permukaan sel, sebagai gerbang masuk. *Streptococcus pyogenes* memperlihatkan perlekatan kepada sel epitel yang diperantarai asam lipoteichoic yang terdapat pada dinding sel streptococci grup A. LTA merupakan suatu molekul amfipatik dan amfoterik. LTA sangat toksik untuk berbagai sel inang dan memiliki kemampuan aktifitas biologik berspektrum luas. LTA dapat diidentifikasi sebagai ligand kolonisasi streptococcus yang membentuk kompleks jaringan-kerja dengan protein M dan berikatan melalui gugus lipid kepada fibronektin sel epitel.

### **c. Polisakarida Kapsul**

*Pneumococcus* merupakan salah satu contoh utama suatu parasit ekstraseluler, yang merusak jaringan inang hanya selama berada di luar sel fagositik. Perlindungan terhadap fagositosis, karena adanya kapsul yang berfungsi sebagai antifagosit. Beberapa aspek patogenesis dari infeksi pneumococci, dapat menyebabkan sakit. Polisakarida kapsul berada dalam keadaan larut dalam cairan tubuh yang terinfeksi. Relatif tidak beracun, tetapi pada tahap tinggi dalam serum atau urin dapat dihubungkan dengan beberapa infeksi yang diikuti oleh bakteremia, empyema, dan suatu kecepatan kematian tinggi. Jumlah polisakarida bebas yang berlebihan dapat menetralkan antibodi antikapsul, membuat antibodi tidak dapat memasuki patogen.

Sudah lama dipercaya bahwa strain *Proteus* tidak menghasilkan tipe antigen kapsul, yang merupakan sifat dari beberapa bakteri gram-negatif. Contoh *Klebsiella spp.* atau strain *E. coli* khusus. Struktur kapsul, juga bahan lendir atau glykokalyx (polimer sangat terhidrasi yang terdapat pada permukaan sel bakteri), diperlihatkan menjadi faktor patogenik potensial dari strain *Proteus* karena mempunyai pengaruh positif pada pertumbuhan kristal struvit dan susunan batu. Sifat keasaman CPS *Proteus*, karena adanya asam uronat, asam piruvat dan kelompok fosfat yang mampu mengikat kation logam ( $Mg^{2+}$ ) melalui interaksi elektrostatik.

Polisakarida kapsul yang spesifik untuk spesies *Streptococcus pyogenes*, terdiri dari suatu polimer bercabang L-ramnosa dan N-asetil-D-glukosamin dengan rasio 2:1, rantai terakhir merupakan penentu antigenik. Polisakarida diikat oleh fosfat yang memiliki jembatan ke peptidoglikan, yang terdiri dari N-asetil-D-glukosamin, asam N-asetil-D-muramat, asam D-glutamat, L-lisina, dan D- dan L-alanin.

#### **d. Protein A**

Protein A merupakan suatu antigen khusus kelompok-spesifik *Staphylococcus aureus*. Sekitar 90% protein A ditemukan pada dinding sel berikatan kovalen dengan peptidoglikan. Selama pertumbuhan sel, protein A juga dilepaskan ke dalam medium kultur, yang terdiri dari sepertiga dari total protein A yang dihasilkan oleh bakteri tersebut.

Protein A terdiri dari suatu rantai polipeptida tunggal dengan berat molekul 42 kDa. Empat residu tirosin memenuhi bagian permukaan yang melakukan respon untuk aktifitas biologik. Keunikan protein A dipusatkan pada kemampuannya untuk berinteraksi dengan IgG normal dari sebagian besar spesies mamalia. Dalam suatu spesies interaksi tersebut dapat memotong subgrup IgG tertentu. Tidak seperti reaksi antigen-antibodi, ikatan tidak melibatkan fragmen Fab tetapi bagian Fc dari immunoglobulin. Protein A terdiri dari lima daerah: empat domain sangat homolog, yang mengikat Fc, dan yang ke lima, domain C-terminal yang berikatan pada dinding sel dan tidak mengikat Fc.

Protein A menyebabkan sejumlah efek biologik, berupa kemotaktik, antikomplemen, antifagosit, meningkatkan reaksi hipersensitivitas dan merusak keping darah. Protein A merupakan mitogenik dan mampu mengaktifkan sel natural killer (NK) manusia. Meskipun terdapat hubungan di antara protein A dengan reaksi koagulase, tetapi tidak ada hubungan antara ada tidaknya protein A dan beberapa komponen patogenik.

### **B. Enzim**

#### **a. Asam amino deaminase**

Asam amino deaminase merupakan enzim yang memotong gugus amin pada asam amino sehingga membentuk asam alfa keto untuk mengikat  $Fe^{3+}$  bebas dari lingkungan atau dari inang untuk keperluan metabolismenya.

Sudah lama diketahui bahwa sebenarnya semua bakteri membutuhkan besi terlarut sebagai suatu senyawa nutrisi penting., hal ini sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan metabolisme, terutama untuk proses redox dalam semua sistem ekologi : dalam lingkungan alami ( tanah, air), dalam media buatan, dan dalam niche/ relung sebagai organisme hidup. Adanya suatu defisiensi/ kekurangan besi, bakteri menghasilkan chelator/ penyampit besi, yang disebut **siderophore**, yang diexkresikan ke sekelilingnya; untuk mengikat besi dan mengangkutnya ke dalam sel dengan menggunakan protein reseptor yang sesuai dan mekanisme transpor yang cocok. Sintesis siderophore di bawah kendali gen kromosomal atau plasmid.

Dalam semua bentuk hubungan inang-parasit (komensal dan konvensional dan patogen oportunistik), bakteri berkompetisi dengan inangnya dalam hal besi. Protein eukariot seperti transferrin dan laktoferrin, dengan afinitas besi tinggi, menyebabkan sel prokariotik kekurangan besi. Suatu produksi yang menghasilkan siderophore dapat menentukan nasib suatu invader. Dari gambaran tersebut, siderophore dapat dipertimbangkan sebagai satu faktor virulensi (kemampuan invasi).

Pada famili *Enterobacteriaceae*, terutama penelitian secara intensif untuk siderophore, situasinya sangat berbeda. Spesies tertentu menghasilkan tipe katabolit (*aerobactin*) sangat banyak, beberapa spesies menghasilkan tipe *echolate* (*enterobactin*), dan yang lainnya sekarang digambarkan sebagai *siderophore* tipe *ferrioxamine*. Sebaliknya pada anggota famili *Enterobacteriaceae*, tak satupun dari kelompok *Proteus-Providencia-Morganella* (PPM) menghasilkan siderophore yang disebutkan di atas. Asam  $\alpha$ -Hydroxyisovaleric digambarkan sebagai siderophore yang dihasilkan oleh *P. mirabilis*. Hal ini berarti secara umum dalam media yang kaya asam amino, bagaimanapun, masih diperdebatkan. Aktifitas siderophore dari asam  $\alpha$ -keto, produk deaminasi asam amino bakteri ini, sudah diteliti. Produksi yang berbeda asam  $\alpha$ -keto sudah dimonitor dalam sejumlah besar koleksi strain yang dimiliki kelompok PPM. Aktifitas siderophorenya sudah diteliti dengan kenaikan pertumbuhan dan uji transpor besi. Aktifitas siderophore yang sangat berarti dimiliki oleh asam  $\alpha$ -keto dengan rantai samping aromatik dan heteroaromatik (asamfenilpiruvat dari fenilalanin, atau asam indolilpiruvat dari triptofan). Asam  $\alpha$ -keto lain dengan rantai samping non-polar lebih panjang (asam  $\alpha$ -ketoisocaproic atau  $\alpha$ -ketoisovaleric) juga memainkan aktifitasnya dalam masalah ini ketika tidak terdapatnya asam  $\alpha$ -keto yang lebih kecil (seperti asam  $\alpha$ -ketoglutaric,  $\alpha$ -ketobutyric, atau pyruvic). Hal yang ditekankan bahwa asam  $\alpha$ -keto tidak membentuk kompleks yang stabil dengan besi ferric sebagai siderophore hydroxamate. Namun demikian cukup stabil untuk fungsi chelator ion pada kelompok PPM pada ketidakhadiran yang permanen dari "classic", siderophore sangat aktif. Basil deaminase-negatif (*E. coli* dan *Salmonella Spp.*) dipakai sebagai kontrol, tidak mampu menggunakan asam  $\alpha$ -keto, yang mendukung gambaran bahwa suatu sistem transpor besi khusus sudah berkembang dalam kelompok PPM. Khususnya asam  $\alpha$ -keto secara mudah dihasilkan oleh deaminase L-asam amino. Kemampuan uptake besi dengan jalan reaksi metabolik unik dan khusus dapat mendukung kolonisasi pada organisme inang oleh patogen oportunistik seperti *P. mirabilis*, *P. vulgaris* dan *P. penneri*, dan sebagai

konsekuensinya hal ini dapat dipertimbangkan menjadi faktor penting dari patogenisitas basil ini.; bagaimanapun, ini ditekankan bahwa deaminase termasuk dalam proses dimasukkan dalam proses ini merupakan enzim yang sangat diperlukan yang mendasari metabolisme bakteri.

Saat ini, sudah diidentifikasi, gen yang mengkode deaminase asam amino (51 kDa; 473 asam amino) dari suatu strain uropatogen *P. mirabilis*. Ekspresinya tidak diatur oleh tersedianya besi karena urutan nukleotida di atas *aad* tidak mengandung konsensus tempat *fur-bind* (*iron box*). Selanjutnya aktifitas asam amino deaminase tidak dipengaruhi oleh pemotongan besi pada *P. mirabilis*, juga pada *E. coli* pembawa *aad* dalam suatu plasmid. Juga ditemukan bahwa aktifitas deaminase asam amino berkurang dengan penambahan glukosa pada medium pertumbuhan bakteri, tetapi pengaruhnya tidak tetap dengan repressi katabolit. Secara mengejutkan, probe gen *aad* tidak dapat dihibridisasi dengan DNA genom dari *Providencia* atau *Morganella*, beranggapan bahwa perbedaan genera penghasil deaminase dikode oleh urutan gen yang tidak berhubungan dengan gen *aad P. mirabilis* atau enzim ini disimpan pada tingkat urutan asam amino.

#### **b. Urease**

Urea mewakili produk ekskresi nitrogen utama pada manusia dan sebagian besar hewan. Urease ( urea amidohidrolase.; EC 5.1.5) menghidrolisis senyawa tersebut menghasilkan amonia dan CO<sub>2</sub>, yang meningkatkan pH urin. Aktifitas urease ditemukan pada lebih dari 200 spesies bakteri gram-positif dan gram-negatif. Enzim ini juga dimasukkan sebagai suatu faktor yang mendukung patogenisitas beberapa bakteri termasuk *Proteus*, *Providencia*, dan *Morganella*. Aktifitas urease bakteri ini digunakan untuk membedakannya dari anggota famili *Enterobacteriaceae*. Aktifitasnya terdapat pada *P. mirabilis*, diperantarai plasmid (contoh pada *Providencia.. stuartii*), dan menginduksi (pada beberapa strain *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, dan *P. penneri*), dan *Providencia rettgeri*. Gambaran khusus, karakteristik urease bakteri dihubungkan dengan nikel dan sejumlah besar residu cysteine.

Dalam penelitian fraksinasi sel, diperlihatkan bahwa sebagian besar urease terdapat pada bagian larutan sitoplasma *P. mirabilis*. Hasil yang berlawanan diperoleh ketika menggunakan metode mikroskop elektron; ditemukannya urease *P. mirabilis* berhubungan dengan periplasma dan membran luar. Urease *P. mirabilis* dalam bentuk aslinya merupakan suatu protein 212-280 kDa yang mengandung subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Urease *P. mirabilis* stabil pada suhu 0°C dalam 50 mM HEPES (asam N-2-hidroxiethylpiperazin-

N<sup>2</sup>-ethanesulfonik) dalam larutan buffer yang mengandung 1 mM EDTA dan 1 mM 2-merkaptoethanol (pH 7.5). Juga stabil selama 24 jam pada pH 7-10 pada suhu 0°C, sedangkan stabilitasnya sudah diteliti hanya pada rentang Ph 8-9 dengan suhu 37°C. Pada pH 7.5 , urease *P. mirabilis* stabil untuk 10 menit pada suhu 60oC dan mengalami inaktivasi pada suhu lebih tinggi. Nilai  $K_m$  enzim ini bervariasi dari 13-60 mM urea. Aktifitas urease *Proteus* dapat dihambat oleh beberapa bahan, contohnya, struktur analog urea (hidroxyurea, thiourea, dan methylurea), asetohidroksamik asam hippurik, phosphoramid, dan borik dan asam boronik. Suatu peningkatan urease disebabkan penyisipan postransisional nikel ke dalam apourease.

Operon urease *P. mirabilis* terlihat homolog dengan operon urease spesies yang berhubungan *Prov. Sturtii*. Urutan operon urease *P. mirabilis* terlihat berisi 7 bingkai pembacaan pembuka, ureA sampai ureG. Proteinnya ditentukan oleh ureA, ureB, ureC merupakan subunit struktural  $\alpha$ (UreA),  $\beta$ (UreB), dan  $\gamma$ (UreC) dari urease dengan perkiraan massa molekul 11,0, 12,2, dan 61,0 kDa. Polipeptida tambahan , UreD, UreE, dan UreF (31,0, 17,9, dan 23,0 kDa) dikode oleh gen assesori dan dimasukkan dalam penyisipan ion nikel terhadap apoenzim. Untuk memenuhi aktifitas enzimatik *P. mirabilis* , dibutuhkan juga polipeptida urease UreG (22,4 kDa)ditentukan oleh urutan sebelah bawah UreF. Gangguan pada ureD, ureF, dan ureG akan menghasilkan enzim inaktif tanpa ion nikel, sedangkan gangguan pada ureE hanya mengurangi tingkat aktifitas urease. Diperkirakan bahwa UreD memainkan peranan dari suatu protein chaperone urease-spesifik yang penting untuk penyusunan enzim aktif.

Transkripsi gen struktural enzim ureA, ureB, dan ureC ditekan oleh suatu protein trans-acting yang dikode oleh ureR. Ditemukan bahwa hilangnya penekanan transkripsi karena pengikatan urea terhadap ureR, maka terjadi ekspresi gen struktural yang ditentukan oleh sintesis urease. Sekarang sudah ditemukan bahwa ureR digambarkan dari promoternya pada arah berlawanan terhadap transkripsi berhentinya operon.. UreR diperkirakan suatu protein 33,4 kDa, karakteristik untuk pengikat-DNA regulator kelompok protein dengan residu 18Glu dan 16Lys, yang mungkin mengambil bagian dalam pengikatan urutan DNA. Kemungkinan ini karena protein tersebut mengandung suatu helix yang mengikat domain pengikat-DNA helix.. Bagian dari ureR ini serupa dengan protein pengikat-DNA (kelompok AraC, pengaturan sintesis phosphatase asam /AppY, sintesis porin/EnvY, dan penggunaan rhamnosa/RhaR). UreR mengaktifkan transkripsi struktural urease dan gen assesori ureD dan ureA dari suatu promoter di bagian atas ureD.



Peranan urease pada infeksi sudah diteliti, enzim ini sudah diperlihatkan menjadi suatu faktor virulen yang berarti pada *P. mirabilis*. Secara in vitro pada kultur sel epitel tubuler proximal renal manusia bahwa efek sitotoksiknya kurang penting jika dibandingkan dengan hemolysin HpmA. Penggunaan mutan urease-negatif *P. mirabilis* yang mengandung suatu sisipan mutasi dalam ureC memperlihatkan peran urease yang berarti pada infeksi saluran urin ascenden mencit. Fakta yang ditemukan bahwa mutan urease-negatif mempunyai 50% dosis infeksi (ID 50) lebih besar 1000 kali dibandingkan dengan strain induknya. Mutan ini hilang dari kandung kencing, sedangkan strain urease-positif terdapat dalam kandung kencing dan ginjal dan menyebabkan beberapa lesi ginjal yang sangat berarti.

*P. mirabilis* dan *P. penneri* merupakan mikroorganisme utama yang terlibat dalam penyusunan batu dalam ginjal dan kandung kencing. Urease besar peranannya dalam fenomena ini. Diketahui bahwa hidrolisis urea akan meningkatkan pH, yang menghasilkan presipitasi / pengendapan komponen urin seperti  $Mg^{2+}$  dan  $Ca^{2+}$ , yang terlarut dalam pH netral atau sedikit asam dalam urin normal. Sebagai hasil efek tersebut, dibentuk batu struvite ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ) atau apatite carbonate ( $C_{10}[PO_4]_6CO_3$ ), atau keduanya.. Fenomena ini tidak terjadi selama infeksi saluran urin oleh *E. coli* urease-negatif.

Urease juga dihasilkan oleh *Helicobacter pylori*. Bakteri ini sensitif terhadap asam dan terlihat menempati suatu lapisan dalam organisme dalam mukosa pembungkus lambung. Bakteri ini sangat motil dan berhubungan sangat dekat dengan sel gastrik yang mensekresikan mukus. Juga terlihat memasuki mukosa gastrik dalam daerah junction interseluler, dan menghasilkan sejumlah besar ion amonium dan  $CO_2$  dari urea yang terdapat pada daerah tersebut. Adanya mikroorganisme pada permukaan, di antara enterosit, ruang antral bagian dalam, dan bagian dalam enterosit menyebabkan respon inflamatori termasuk leukosit PMN. Hilangnya mikrofili pada daerah yang diserang parasit, terdapat pada beberapa pasien penderita gastritis akut.

### c. Lipase

Staphylococcus menghasilkan beberapa enzim penghidrolisis lipid, secara keseluruhan disebut lipase. Lipase aktif pada sejumlah substrat, termasuk plasma, lemak, dan minyak yang berkumpul pada permukaan tubuh. Penggunaan bahan tersebut memiliki nilai kelangsungan hidup untuk bakteri dan dengan alasan tersebut aktivitas terbesar kolonisasi staphylococcus terjadi dalam daerah kelenjar sebacea (minyak).

Produksi lipase rupanya penting dalam invasi ke jaringan kutanea dan subkutanea yang sehat. Pada isolat pertama (dari manusia), terdapat hubungan antara produksi lipase secara invitro dan kemampuan untuk menghasilkan bisul. Penurunan virulensi staphylococcus dari rumah sakit diamati selama 20-30 tahun. Penurunan tersebut diakibatkan menurunnya sejumlah enzim lipase yang disebabkan adanya profaga yang menyisip pada DNA bakteri sehingga produksi lipase dihentikan.

#### **d. Enzim Ekstraseluler**

Virulensi dari beberapa mikroorganisme karena menghasilkan enzim ekstraseluler. Meskipun bukan enzim ekstraseluler tunggal yang membuktikan kemampuannya menjadi faktor yang bertanggung jawab untuk virulensi, tapi tidak diragukan bahwa sebagai enzim memainkan beberapa peran dalam proses patogenik. Kemampuan bakteri patogen untuk memasuki jaringan, atau invasiveness, karena enzim-enzim ini.

**Hialuronidase.** Hialuronidase dapat membantu patogen memasuki jaringan inang dengan menghidrolisis asam hyaluron, suatu “semen jaringan” esensial yang membantu mengikat sel hidup bersama-sama. Karena itu, enzim tersebut dihubungkan sebagai suatu “spreading faktor” atau faktor penguasai. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, dan *Clostridium perfringens* menghasilkan hyaluronidase. Lechitinase merupakan suatu enzim yang menghancurkan berbagai sel jaringan, khususnya sel darah merah, dengan menghidrolisis lipid membran. Sebagai contoh, virulensi dari *Clostridium perfringens* (penyebab gangrene gas), setidaknya pada bagian ini, untuk menghasilkan lechitinase. Collagenase, juga dihasilkan oleh *C. perfringens*, merusak kolagen, suatu serat jaringan pada otot, tulang, dan kartilago. Kolagen menyediakan mekanisme sarngan dimana sel jaringan hidup berada. Tanpa itu, jaringan lebih rentan terhadap masuknya suatu patogen.

Beberapa staphylococcus virulen menghasilkan enzim yang disebut **coagulase**. Bertindak sebagai suatu bahan dalam plasma untuk memindahkan fibrinogen menjadi fibrin. Ini menyebabkan perpindahan fibrin ke sekitar sel bakteri, jadi melindunginya dari aksi sel fagosit inang. Ini merupakan beberapa bukti bahwa coagulase juga dilibatkan dalam proses walling-off (pembentukan protein tak-terlarut perifer) pada borok yang disebabkan staphylococcus.

Lebih dari 90% strain *S. aureus* menghasilkan hialuronidase. Enzim tersebut menghidrolisis asam hialuronat yang terdapat pada bahan dasar intraseluler jaringan penghubung, dengan cara tersebut mempermudah penyebaran infeksi.

### C. Toxin

Beberapa mikroorganisme menghasilkan bahan beracun yang dikenal sebagai toxin. Kemampuan suatu mikroorganisme untuk menghasilkan suatu toxin – suatu bahan yang memiliki efek merusak pada sel dan jaringan inang, dan potensi toxin merupakan faktor penting dalam kemampuan mikroorganisme untuk menyebabkan penyakit. Toxin yang dihasilkan oleh mikroorganisme dapat berupa exotoxin, toxin yang dikeluarkan ke sekeliling medium; atau endotoxin, toxin yang berada dalam sel sebagai bagian dari sel.

**Exotoxin.** Exotoxin dikeluarkan dari sel mikroba ke suatu medium kultur atau ke dalam sirkulasi atau jaringan inang. Medium yang diproses dengan tidak tepat dari sayuran dapat dicemari *Clostridium botulinum*, sebagai contoh; makanan dari sayuran yang mengandung toxin botulinum menghasilkan makanan beracun yang disebut botulism. Dalam makanan beracun botulism, exotoxin yang dimakan oleh suatu individu menyebabkan paralysis yang mempengaruhi sistem saraf manusia.; jadi toxin tersebut dinamakan neurotoxin. Infeksi inang oleh bakteri, tidak perlu menjadikan suatu penyakit. Oleh karena itu, sebenarnya botulism bukan penyakit infeksi, tapi suatu toxemia yang disebabkan oleh suatu toxin bakteri yang dikeluarkan ke inang. *Corynebacterium diphtheriae* tumbuh pada tenggorokan manusia dan mengeluarkan exotoxin, kemudian exotoxin diserap ke dalam pembuluh darah dan menyebabkan penyakit diphtheria. Ketika basilus tetanus *Clostridium tetani* dimasukkan ke dalam suatu luka, ia dapat tumbuh dan membentuk exotoxin tetanus ( suatu neurotoxin). Jadi tidak seperti botulism, tetanus dan diphtheria disebabkan oleh organisme yang menghasilkan toxinnya yang mengalami pertumbuhan dalam inang.

Exotoxin merupakan protein; yang dapat dihasilkan oleh bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Efeknya pada jaringan manusia biasanya sangat spesifik. Sebagai contoh, toxin botulism dan tetanus merupakan neurotoxin. *Vibrio cholerae* mengeluarkan exotoxin yang mengurangi retensi cairan oleh intestin, sehingga menyebabkan diarrhea. Jadi exotoxin biasanya mempunyai afinitas untuk suatu jaringan khusus dimana dia dapat menyebabkan kerusakan. Exotoxin kehilangan toksisitasnya jika dipanaskan atau diberi

perlakuan secara kimia. Fenol, formaldehid,  $\beta$ -propiolactone, dan berbagai asam dapat merubah exotoxin secara kimia sehingga kehilangan toksitasnya yang disebut toxoid.

Toxin dan toxoid mampu menstimulasi pembentukan antitoxin, antibodi yang menetralkan toksitas toxin dalam tubuh inang. Kemampuan ini penting dalam perlindungan kerentanan inang dari penyakit yang disebabkan toxin bakteri. Antitoxin mempunyai nilai komersial yang baik.

**Enterotoxin** merupakan exotoxin yang beraksi dalam usus halus, umumnya menyebabkan pengeluaran cairan secara besar-besaran ke dalam lumen usus, menimbulkan symptom diarrhea. Enterotoxin dihasilkan oleh bermacam bakteri termasuk organisme peracun-makanan *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, dan *Bacillus cereus*, dan patogen intestin *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella enteritidis*. Enterotoxin *E. coli* dikode oleh plasmid. Kemungkinan plasmid ini juga mengkode untuk sintesis antigen permukaan spesifik yang sangat dibutuhkan untuk penyerangan enteropatogenik *E. coli* kepada sel epitel internal.

**Endotoxin.** Beberapa mikroorganisme, khususnya bakteri Gram-negatif, tidak mengeluarkan suatu toxin terlarut, tetapi membuat suatu endotoxin yang dibebaskan ketika sel mengalami pembelahan, pecah dan mati. Endotoxin dari bakteri Gram-negatif merupakan komponen struktural membran luar dari dinding sel bakteri Gram-negatif. Komponen ini merupakan polisakarida (khususnya porsi A lipid). Endotoxin merupakan racun yang efektif pada tempat terikatnya ( ketika menjadi bagian dari dinding sel yang utuh) dan ketika dilepaskan sebagai produk lytik pada pembelahan sel. Dibandingkan dengan exotoxin, endotoxin lebih stabil terhadap pemanasan, tidak membentuk toxoid dan kurang toksik. Endotoxin bertanggung jawab untuk beberapa gejala penyakit seperti demam dan shock.

#### **a. Hemolisin**

Hemolisin (juga termasuk enzim ekstraseluler yang bersifat toksik) merupakan bahan yang menghancurkan sel darah merah, melepaskan hemoglobin. Sebenarnya strain hemolitik bakteri patogen lebih virulen daripada beberapa spesies strain nonhemolitik. Hemolisin bakteri dari beberapa spesies yang berbeda dalam senyawa kimia alaminya dan cara aksinya. Beberapa hemolisin menghasilkan perubahan yang dapat dilihat pada lempeng agar-darah. Pada lempeng ini, koloni bakteri hemolitik tertentu, dikelilingi oleh

suatu zona bening tanpa warna dimana sel darah merah sudah dihancurkan secara sempurna.. Ini disebut  **$\beta$  hemolisis**. Tipe lain dari bakteri dapat mereduksi hemoglobin menjadi methemoglobin, yang menghasilkan zona berwarna kehijauan di sekitar koloni. Ini disebut  **$\alpha$  hemolisis**. Reaksi hemolitik seringkali digunakan dalam laboratorium klinis untuk membantu mengidentifikasi suatu patogen; sebagai contoh, streptococci group A, suatu penyebab strep tenggorokan, menghasilkan  $\beta$  hemolisis pada lempeng agar-darah.

Sintesis hemolisin sitotoksik terdapat di antara bakteri gram-positif dan gram-negatif. Penelitian mengenai aktivitas hemolitik dimulai pada abad ke-20. Dari hasil penelitian mengenai aktivitas hemolitik strain *Proteus mirabilis* dan *P. vulgaris*, ditemukan bahwa lebih dari 84 strain yang diisolasi dari pasien penderita UTI, mampu mendegradasi eritrosit, ditunjukkan sebagai pemberi warna hijau pada lempeng agar darah. Tidak satupun strain ini memperlihatkan aktivitas hemolitik ekstraseluler. Suatu gambaran yang sama tentang hemolisis pada agar darah ditemukan pada 32 strain *P. mirabilis*, termasuk isolat dari pasien UTI dan dari feses, merupakan nonhemolitik pada suhu 37°C selama 16 jam. Sesudah inkubasi, pembentukan warna diamati. Dari 31 strain *P. vulgaris* menampilkan biotipe 2 dan 3, 48% berperan dalam hemolisis, yang terlihat sebagai zona yang besar, tipis atau lebar sekeliling koloni.

Hemolisin *Proteus* termasuk famili toxin pembentuk-pori. Penelitian tentang pembentukan pori oleh hemolisin HlyA *P. vulgaris* dan *M. morgani* dan memperlihatkan bahwa secara serupa dengan aksi sitolisin Hly *E. coli*. Dia membentuk ion-permeabel sementara, channel water-felled yang selektif terhadap kation pada pH netral. Diameter minimal saluran ini diperkirakan sampai 1 nm. Terutama pada hemolysin HlyA dari tiga spesies; *P. vulgaris*, *M. morgani*, dan *E. coli*, oligomer terhadap bentuk pori pada bilayer lipid membran.

Sejumlah bakteri menghasilkan toxin yang menyebabkan kerusakan atau terlarutnya sel mammalia secara invitro.. Toxin tersebut merupakan protein, dikeluarkan dari sel dan menginduksi penyusunan netralisasi antibodi. Terdapat berbagai toxin sitolitik yang berinteraksi dengan permukaan sel. Hemolisin dan leukosidin diteliti melalui *Staphylococcus aureus*, suatu kelompok toxin juga yang termasuk streptolisin O dan S dan berbagai toxin *Clostridium*. Empat toxin hemolitik yang berbeda ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -, dan  $\gamma$ -hemolisin) dihasilkan oleh *S. aureus*, meskipun berbeda strain dapat berbeda ekspresinya.

### **b. Toxic Shock Syndrom Toxin-1**

*Staphylococcus aureus* dihubungkan dengan *toxic shock syndrom* (TSS), beberapa sering menyebabkan kekacauan berbagai fungsi organ. Sebagian besar kasus TSS dihubungkan dengan menstruasi dan kira-kira 50% kasus nonmenstruasi, melibatkan strain penghasil TSST-1 *S. aureus*. TSST-1 merupakan suatu exotoxin 22 kDa dengan efek imunologik yang nyata dan beragam. Efek tersebut termasuk induksi ekspresi reseptor interleukin-2, sintesis interleukin, proliferasi limfosit T manusia, dan stimulasi sintesis interleukin-1 oleh monosit manusia.. Daerah pengikat utama untuk TSST-1 pada sel mononukleal manusia sudah diidentifikasi sebagai molekul kelas II kompleks histokompatibilitas utama (MHC).

### **c. Enterotoxin**

Faktor virulensi utama dihasilkan oleh *Vibrio cholerae* O1 merupakan enterotoxin ekstraseluler yang kuat yang berperan pada sel usus kecil. Enterotoxin tersebut merupakan toxin yang pertama kali ditemukan serupa dan berhubungan sangat dekat dengan LT *E. coli*, dalam struktur dan fungsinya.

Toxin Cholera (CT), atau cholergen, merupakan suatu molekul protein kompleks dengan berat molekul sekitar 84.000 Da. Disusun oleh dua subunit utama, subunit A yang melakukan respon untuk aktifitas biologik, dan subunit B, yang melakukan respon pengikatan seluler toxin. Subunit A terdiri dari dua polipeptida yang diikat bersama oleh suatu ikatan disulfida tunggal. Aktifitas toxik ditempatkan pada A1, sedangkan A2 tersedia sebagai pengikat subunit B. Subunit B terdiri dari lima peptida identik dengan masing-masing berat molekul 11.500 Da. Subunit B berikatan sangat cepat dan irreversibel kepada molekul monosialogangliosid GM1 dari sel usus kecil. Subunit A selanjutnya terlepas dari subunit B dan menembus membran seluler. Aktifasi A1 terjadi dengan reduksi ikatan disulfida. A1 yang teraktifkan secara enzimatik, dengan mentransfer adenosin difosfat ribosa dari nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) menjadi protein pengikat-GTP (guanosin trifosfat) yang mengatur aktifitas adenylcyclase. Aksi tersebut menghambat mekanisme "turnoff" GTP dari aktifitas adenylcyclase dan meningkatkan aktifitas adenylcyclase. Peningkatan aktifitas adenylcyclase tersebut menyebabkan peningkatan level cAMP intraseluler (cyclic AMP) yang menyebabkan meningkatnya sekresi elektrolit ke dalam lumen usus. Hilangnya elektrolit layaknya peningkatan sekresi klorida tergantung-natrium dan mencegah penyerapan Na dan Cl melintasi brush border oleh mekanisme cotransport NaCl. Pembentukan sekresi

merupakan suatu cairan isotonis dengan konsentrasi bikarbonat dua kali dari plasma normal dan Kalium 4-8 kali plasma normal. Pengeluaran cairan dapat mencapai 1 liter per jam, dan pengaruhnya dapat dilihat pada pasien penderita.

Kurang lebih satu pertiga dari seluruh isolat klinik *Staphylococcus aureus* menghasilkan exotoxin. Exotoxin tersebut merupakan anggota dari suatu kelompok besar toxin protein pyrogenik yang memerantarai penyakit dengan kenyataan klinik yang serupa dan keterlibatan organ. Yang termasuk dalam kelompok toxin sebagai tambahan untuk enterotoxin staphylococci adalah toxic shock syndrom toxin-1 (TSST-1) dan exotoxin pyrogen A sampai C streptococcus. Seluruh toxin tersebut merupakan pyrogenik dan immunosupresif sebagai akibat kemampuannya untuk menginduksi mitogenesis limfosit T nonspesifik dan meningkatkan kerentanan inang terhadap shock endotoxin lethal. Suatu gambaran unik enterotoxin staphylococcus adalah kemampuannya untuk menyebabkan muntah dan diare setelah pemasukan melalui mulut manusia.

Enterotoxin staphylococcus dikelompokkan secara serologik menjadi enam grup: A, B, C, C<sub>2</sub>, D, dan E. Terdapatnya enterotoxin grup A sering dihubungkan dengan keracunan makanan di Amerika Serikat. Pengendalian genetik enterotoxin staphylococcus belum didefinisikan dengan jelas, akan tetapi dari hasil analisis DNA kromosom strain penghasil-enterotoxin memperlihatkan bahwa gen enterotoxin B (ent B) merupakan bagian dari suatu elemen dengan ciri tersendiri dan berukuran 26,8 kb. Hal ini kemungkinan gen *ent B* merupakan suatu bagian dari bakteriofaga atau suatu plasmid berukuran besar yang terintegrasi.

#### **d.Toxin Tetanus**

Semua gejala pada tetanus menandakan secara ekstrim neurotoxin, tetanospasmin toxin, merupakan suatu toxin intraseluler yang dilepaskan melalui autolisis seluler. Struktur gen untuk toxin tersebut ditempatkan pada suatu plasmid 75 kb.

Toxin *Clostridium tetani* tersebut merupakan protein yang tidak tahan-panas yang dapat dinonaktifkan dengan pemanasan pada suhu 60oC selama 20 menit. Struktur primer dari molekul toxin sudah ditentukan dan terlihat nyata homolog dengan beberapa toxin *Clostridium botulinum*. Toxin yang disintesis oleh *C. tetani* sebagai rantai polipeptida yang terdiri dari tiga domain: A, B, dan C, masing-masing memiliki berat molekul sekitar 50 kDa. Pada pelepasan dari bakteri, toxin dipecah oleh protease untuk mendapatkan dua subunit: suatu rantai ringan, ditandai A, dan suatu rantai berat, ditandai

BC yang diikat oleh suatu ikatan disulfida tunggal. Pemisahan, rantai berat dan rantai ringan adalah tidak toksik, jadi sesuai dengan pola aktifitas umum dari toxin dua rantai AB. Dengan analogi terhadap toxin tersebut, dianggap bahwa toxin tetanus diambil melalui endositosis diperantarai-reseptor dan pH rendah dalam endosom menyebabkan toxin menyisip ke dalam dua lapis lipid dan melintasi membran untuk bereaksi dengan sitosol. Toksisitas toxin tetanus secara utuh dihubungkan dengan rantai ringan A. Pemurnian fragmen B dari rantai berat membentuk saluran pada membran lipid, sedangkan daerah pengikat-gangliosida ditempatkan pada domain fragmen C. Meskipun gangliosida terlihat sangat kuat berikatan dengan toxin tetanus, terdapat beberapa pertanyaan apakah gangliosida benar-benar mewakili reseptor jaringan. Dari beberapa penelitian diperkirakan bahwa toxin tetanus dapat berikatan kepada dan menggunakan sistem reseptor-uptake yang secara normal digunakan oleh hormon penstimulasi-tiroid. Toxin tetanus berikatan kepada reseptor membran dari sel tiroid dengan sifat yang serupa seperti terhadap pengikat tirotropin. Toxin tetanus merupakan salah satu dari sebagian besar senyawa beracun, toksisitasnya hanya dapat dibandingkan dengan toxin botulinum dan toxin disentri *Shigella*.

#### **e. Verotoxin (Shigalike Toxin)**

*E. coli* menghasilkan paling sedikit dua sitotoxin '*human-derived*' dan satu '*porcine-derived*', yang disebut *verotoxin*, karena efek sitotoksik irreversibel toxin tersebut pada kultur sel Vero, suatu galur sel yang dikembangkan dari sel ginjal monyet hijau Afrika. Verotoxin *E. coli* (VETC) dihubungkan dengan tiga sindrom manusia : diarehe, kolitis hemoragik, dan sindrom uremik hemolitik (HUS). Karena kesamaan verotoxin terhadap shiga toxin, toxin tersebut juga disebut shigalike toxin (SLT); dalam hal ini SLT-I dapat dipertukarkan dengan VT1, dan VT2 disebut SLT-II oleh autor lain. VT1 dan VT2 menghambat sintesis protein pada sel eukariot sama seperti shiga toxin, tetapi berbeda dalam reaktifitas imunologik dan aktivitas biologiknya dalam hewan dan model kultur jaringan. VT1 hampir identik dengan shiga toxin, dalam struktur dan aksinya, tetapi berbeda berat molekulnya, dan dua toxin tersebut berbeda aktivitasnya dalam hewan percobaan. VT2 memiliki komponen biologik yang serupa dengan VT1 tetapi tidak ternetralisasi oleh antibodi shiga toxin. Dua verotoxin tersebut terbagi menjadi 58% homologi dalam urutan nukleotida pada gen pengkode gennya dan 56 % homologi dalam komposisi asam aminonya. VT2 berbeda dari VT1 dalam penempatan dan pola pemotongan DNANYa. Tingkat produksi toxin penting dalam perkembangan



penyakit. VTEC tingkat tinggi menghasilkan sejumlah besar toxin dalam cairan supernatan kultur dan berikatan dengan kolitis hemoragik, diarhe, dan HUS. Rendahnya VTEC penghasil-tingkat rendah tidak mudah dideteksi jumlah toxin dalam cairan supernatan dan tidak terlihat hubungannya dengan produksi penyakit. VTEC diinfeksi dengan satu atau bakteriofaga yang mengkode produksi VT1 atau VT2 atau keduanya. Meskipun sejumlah strain *E.coli* sudah terinfeksi dengan bakteriofaga tersebut selanjutnya menghasilkan verotoxin, kebanyakan isolat VTEC dalam wabah di Amerika Serikat dan Kanada tetap ditandai menjadi serotipe O157:H7.

#### **f. Endotoxin-Lipid A Lipopolisakarda (LPS)**

Dilihat dari aktifitas biologik, LPS merupakan endotoxin, yang diketahui merupakan faktor patogenik bakteri gram-negatif, yang menyebabkan efek fisiopatologi spektrum luas seperti demam, hipotensi, koagulasi intravaskuler yang tersebar luas, dan shock lethal. Endotoksin dapat dilepaskan dari permukaan sel bakteri selama mengalami perbanyakan, lisis dan mati. LPS bebas merupakan molekul bioaktif dan dapat melewati pusat (komponen lipid A) pada berbagai tipe sel, yang terpenting adalah makrofaga dan monosit. Mekanisme aktifitas biologi LPS, sudah diketahui. LPS berikatan dengan protein pengikat-LPS pada darah; kompleks ini selanjutnya mengaktifkan reseptor CD14 pada makrofaga. LPS meningkatkan aktifitas sel makrofag untuk menghasilkan lipid aktif ( prostaglandin, thromboxan A<sub>2</sub>, dan faktor pengaktif-platelet), radikal bebas oksigen (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dan NO), dan perantara peptida (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, dan IL-10). Perantara ini bekerja secara terpisah atau bersama-sama, dan tergantung dari tingkat makroorganisme, mereka mendatangkan manfaat (aktivitas adjuvant) atau efek kerusakan (shock sindrom). Dengan kata lain LPS sebagai antigen permukaan bakteri yang dikenali oleh antibodi spesifik yang dihasilkan oleh sistem pertahanan inang. LPS dari bakteri patogen bentuk S memberi kontribusi terhadap kekebalan serangan kerja zat pembunuh bakteri dalam serum dan pembunuhan intraseluler oleh fagosit.

Lipopolisakarida (LPS) atau endotoxin dinding sel *Bordetella pertussis* adalah tahan panas dan pada dasarnya serupa dengan endotoxin Enterobacteriaceae, kecuali berbeda dalam struktur makromolekul dan aktifitas pyrogenik yang lebih rendah. LPS tersebut terdiri dari dua polisakarida yang berbeda, masing-masing diakhiri oleh suatu molekul asam 3-deoksi-2-oktulosonik. Terdapat dua fragmen lipid yang berbeda, lipid A dan lipid X, dan mengandung glukosamin, asam lemak, fosfat teresterifikasi dalam ukuran yang sama. Lipid X, merupakan lipid minor, memiliki 2-metil, 3-hidroksidekanoat, dan asam

tetradekanoik, yang tidak terdapat dalam lipid A. Lipid X terlihat mampu melakukan respon toksitas akut dari endotoxin tersebut. LPS tidak menginduksi penyusunan antibodi dengan aktifitas protektif.

*Proteus* merupakan suatu genus bersifat heterogen antigen, secara prinsip karena perbedaan struktur dari rantai polisakarida O-spesifik dari LPS (antigen O), juga antigen H. Skema pengelompokan secara serologi dari Kauffman dan Perch memasukkan 49 perbedaan serogroup O *P. mirabilis* dan *P. vulgaris* dan 19 perbedaan serogroup antigen H. Terdapatnya gambaran struktural dari antigen O *Proteus* merupakan adanya asam uronik kadang-kadang diganti oleh asam amino. Di samping tipe unsur utama gula yang tersebar luas di alam, seperti hexosa, hexoamin, dan asam uronik, juga mengandung gula 6-deoxyamino seperti L-fukosamin., L-quinovosamin, D-quinovosamin, dan D-fukoso-3-amin. Dari perbedaan unsur pokok non-gula, asam amino (L- dan D-alanin, L-serin, L-threonin, dan L-lysin) yang menempel pada group karboksil pada asam uronik. Pada antigen O *Proteus*, komponen asam tak umum lain seperti ether asam laktat-(S) dan (R)- dan (R)-hidroksibutiril, pirufat, dan kelompok fosfat juga ditemukan.

Dengan menggunakan antiserum kelinci poliklonal, degradasi polisakarida dan sebagian strukturnya, dan sintesis antigen yang cocok dengan antigen O *Proteus*, diteliti epitope yang memainkan peran penting dalam spesifitasnya. Ini merupakan hal berharga untuk dicatat bahwa komponen LPS yang tidak umum seperti disebutkan di atas tidak selalu memainkan peran immunodominan. Karakteristik oligosakarida immunodeterminan untuk *P. mirabilis* S1959 (serogroup OXK) sudah ditemukan yaitu D-galacturonyl-1.4-D-galactosamine disakarida ditambah dengan lysin. Peran immunodominan dari N-acetyl-D-glucosamine lateral yang terikat pada  $\beta$ -D-GlcA-L-Lys, juga phosphoethanolamine yang terikat pada  $\beta$ -D-Glc-Nac pada polisakarida O-spesifik dari *P. mirabilis* O27, juga digambarkan. Penelitian serologi dengan sintesis antigen memperlihatkan pentingnya  $\alpha$ -D-GalA-(L-Lys) dan  $\alpha$ -D-GalA-(L-Thr) dalam spesifisitas *P. mirabilis* O28 dan *P. penneri* 12.

Perhatian khusus memberi hasil terhadap polisakarida O-spesifik dari *P. vulgaris* OX19 dan OX2, juga *P. mirabilis* OXK, karena strain yang termasuk serogroup ini melakukan reaksi silang dengan antibodi dari pasien dengan infeksi rickettsia yang berbeda dan ini digunakan dalam uji Weil-Felix diagnostik. Di sini memperlihatkan bahwa LPS dari spotted fever group strain rickettsia (*Thai tick typhus* dan strain

Katayama) memiliki beberapa komponen yang ada pada LPS dari *P. vulgaris* OX2, seperti, Glc, GlcNAc (quonovosamine). Dengan menggunakan uji immunosorben terikat-enzim diperlihatkan bahwa serum dari 10 pasien dengan Japanese spotted fever bereaksi dengan LPS dari strain Katayama dan LPS dari *P. vulgaris* OX2. Kekuatan tersebut dianggap bahwa antigen terdapat pada spotted fever group dan LPS *P. vulgaris* OX2.

**Tabel 8.1. Beberapa Penyakit yang disebabkan oleh Bakteri yang menghasilkan Exotoxin.**

Penyakit	Spesies Bakteri	Aktifitas Toxin in vivo
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	Neurotoxin; paralysis otot
Kolera	<i>Vibrio cholerae</i>	Hilangnya cairan dari usus Kecil; muntah.
Staphylococcus (keracunan makanan)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nausea; muntah; diare
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Paralysis saraf; rusak jantung
Disenteri basiler	<i>Shigella dysenteriae</i>	Gangguan neurologi; diare
Tetanus	<i>Clostridium tetani</i>	Neurotoxin; kontraksi otot Spasmodik
Demam Scarlet	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ruam
Batuk Rejan	<i>Bordetella pertussis</i>	Batuk paroxymal; muntah.

**Tabel 8.2. Beberapa Perbedaan Sifat Exotoxin dan Endotoxin**

Properti	Exotoxin	Endotoxin
Bakteri sumber	Dikeluarkan oleh bakteri Gram-positif Dan Gram negatif tertentu	Dilepaskan dari dinding sel bakteri Gram-negatif yang hancur.
Bahan Kimia	Protein	Lipopolisakarida
Toleransi panas	Labil	Stabil
Imunologi	Mampu berubah menjadi toxoid	Tidak membentuk toxoid
Efek biologi	Khusus untuk tipe fungsi sel tertentu	Umumnya menyebabkan demam dan shock
Dosis letal	Dalam menit (toxisitas tinggi)	Lebih lama (toxisitas Rendah)

**Tabel 8.3. Beberapa Enzim Ekstraseluler yang Mendukung Virulensi Mikroba**

Enzim	Aksi	Contoh Bakteri Penghasil-enzim
<i>Hyaluronidase</i>	Hidrolisis asam hialuronat pada jaringan; faktor invasiv	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> .
<i>Coagulase</i>	Membekukan plasma, Digunakan untuk identifikasi	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Lechitinase</i>	Hidrolisis lipid membran	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Collagenase</i>	Hidrolisis kolagen pada	<i>Clostridium perfringens</i>

<i>Leucocidin</i>	Jaringan, faktor invasiv	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Hemolysin</i>	Membunuh Leukosit	<i>Staphylococcus, streptococcus,</i>
	Lisis sel darah merah,	<i>Clostridium.</i>
	Faktor invasiv	

---

## 8.5. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI RESISTENSI INANG

Hal ini merupakan faktor yang mempengaruhi resistensi terhadap penyakit (kemampuan untuk mencegah penyakit) yang melekat pada setiap inang dan pada lingkungan yang dimiliki inang. Mekanisme ini tidak melindungi secara langsung dari beberapa patogen khusus, jadi merupakan faktor resistensi nonspesifik. Beberapa faktor ini sulit untuk dinilai secara kuantitatif. Jika suatu inang mengembangkan mekanisme pertahanan dalam menanggapi suatu patogen spesifik, atau resistensi spesifik, inang memiliki imunitas yang menyerang patogen tersebut.

### 8.5.1. Faktor Resistensi Lingkungan

Inang melawan secara alami, dan tidak memiliki faktor nutrisi esensial yang dibutuhkan untuk pertumbuhan mikroorganisme, atau memiliki mekanisme pertahanan lain untuk melawan infeksi oleh mikroba. Faktor lingkungan tertentu dari inang manusia juga dapat memainkan suatu peranan dalam memberi kekebalan atau kerentanan terhadap infeksi. Hal ini termasuk tekanan fisik dan emosional pada inang, dan umur inang, kesehatan umum, keadaan nutrisi, sosial dan kondisi ekonomi, perlakuan terhadap sampah berbahaya, dan kesehatan seseorang. Faktor-faktor tersebut saling berhubungan sehingga setiap faktor sulit untuk dinilai dalam mendukung suatu proses penyakit. Sewaktu-waktu faktor kerentanan melampaui faktor resistensi, sulit seimbang antara kesehatan dan penyakit, sehingga penyakit berkembang.

Tekanan fisik dan emosi, seperti kekurangan tidur, kegelisahan, kelelahan, dan depresi membuat seseorang lebih mudah diserang penyakit. Dalam keadaan tertekan, akan terjadi peningkatan produksi epinephrin (adrenalin) disertai oleh perubahan tingkat hormon kortikoid adrenal; hal ini menekan fungsi beberapa kelompok sel pertahanan dan mengurangi luasnya daerah mekanisme pertahanan yang digunakan oleh tubuh. Sebagai contoh, pada orang yang mengalami perpanjangan kekurangan tidur mempengaruhi infeksi.

Umur inang juga memainkan peranan dalam kerentanan penyakit, dengan usia yang sangat muda dan sangat tua mempunyai risiko infeksi terbesar. Pada seorang anak kecil sistem imun belum berkembang atau berpengalaman, sementara pada orang yang lebih

tua hal ini bukan lebih efisien. Jadi anak muda rentan terhadap “penyakit anak-anak”, seperti campak dan chicken pox. Usia tua rentan terhadap penyakit seperti pneumococcal pneumoniae.

Beberapa faktor lingkungan lain inang manusia terlihat nyata. Kekurangan makanan dan perumahan yang di bawah standar sangat mendukung timbulnya penyakit. Sebagai contoh, suatu makanan yang mengandung sejumlah kebutuhan protein dan vitamin secara langsung berhubungan dengan perlindungan dari penyakit yang disebabkan mikroba. Protein diet(terkandung dalam makanan) digunakan untuk kesehatan jaringan dan protein serum, sementara vitamin meningkatkan efisiensi metabolisme dan memelihara keutuhan permukaan membran dan kulit. Seseorang yang mengerjakan pekerjaan tertentu memiliki risiko lebih besar terhadap infeksi tertentu. Sebagai contoh, dokter gigi mempunyai risiko terinfeksi virus hepatitis B yang dibawa dalam udara saliva dan darah pasiennya.

### **8.5.2. Resistensi Individu, Ras dan Spesies**

Resistensi pada spesies hewan atau tumbuhan berbeda terhadap berbagai infeksi. Sebagai contoh, *Yersinia pestis* dapat dibawa oleh tupai tanah, sebagai penyebab penyakit yang tidak nyata. Tetapi ketika bakteri dipindahkan oleh kutu dari tupai tanah ke manusia, ini menyebabkan penyakit yang mematikan yang disebut *plague*. Anjing tidak terinfeksi dengan campak, manusia tidak dikenai penyakit binatang. Alasan berbagai resistensi dari satu spesies terhadap yang lain biasanya tidak diketahui. Bagaimanapun, sifat fisiologis dan anatomis yang mendasari suatu spesies dapat menentukan apakah suatu mikroorganisme dapat bersifat patogen untuk spesies tersebut. Sebagai contoh, karena perbedaan pada suhu tubuh normal, beberapa penyakit dari mamalia tidak berpengaruh terhadap ikan atau reptil, dan sebaliknya. Binatang herbivora biasanya resisten terhadap penyakit enterik karnivora, kemampuan ini disebabkan herbivora memiliki lambung banyak, perbedaan flora mikroba intestin, dan getah/enzim pencernaan.

Penyakit kulit, dapat dialami manusia yang sangat rentan, sedangkan hewan seringkali kebal karena memiliki bulu dan kulit yang lebih tebal. Resistensi spesies merupakan rintangan dalam penelitian biomedis, karena lebih sulit untuk meneliti penyakit yang tidak dapat dikembangbiakan dalam laboratorium dengan menggunakan hewan sebagai model penyakit. Dua penyakit tersebut adalah sifilis dan kolera, yang tidak dimiliki oleh hewan untuk digunakan dalam percobaan laboratorium.

Dalam beberapa kasus, faktor genetik yang membuat ras manusia tertentu lebih rentan atau lebih kebal terhadap suatu infeksi tertentu. Sebagai contoh, resistensi terhadap infeksi malaria yang ditemukan terutama pada semua orang hitam Afrika. Hal ini ditandai dengan tidak adanya suatu komponen spesifik pada membran sel darah merahnya dimana parasit malaria *Plasmodium vivax* harus berikatan dalam tahap awal penyerbuan dan memperbanyak diri. Indian daratan Amerika Utara kehilangan dua per tiga populasinya oleh smallpox dan tuberculosis karena resistensinya terhadap penyakit ini sangat rendah. Mereka tidak dilindungi untuk penyakit ini sebelumnya, tidak seperti penduduk Eropa yang bertahan karena nenek moyangnya secara genetik lebih kebal, sebagai hasil dari seleksi yang diperoleh sebelumnya.

Beberapa orang kelihatan lebih atau kurang pengalaman terhadap beberapa infeksi dari yang lainnya, walaupun demikian mereka mempunyai latar belakang ras yang sama dan berkesempatan untuk mendapatkannya. **Resistensi individual** tersebut merupakan kemampuan untuk menggabungkan faktor resistensi spesifik dan nonspesifik yang diwarisi dari orang tuanya.

## **8.6. MEKANISME PERTAHANAN EKSTERNAL**

Mekanisme pertahanan eksternal merupakan faktor lain dalam resistensi inang nonspesifik. Di sini bukan hanya faktor mekanik, tapi melibatkan barrier senyawa kimia. Barrier mekanik dihasilkan oleh kulit dan membran mukosa bersama dengan sekresi inang, biasanya dianggap sebagai “barisan depan” pertahanan tubuh yang melawan serbuan mikroorganisme.

### **8.6.1. Kulit dan Membran Mukosa**

Kulit yang tidak pecah dan membran mukosa merupakan barrier mekanik yang efektif untuk kuman penyebab infeksi. Permukaan kulit juga merupakan penghambat untuk pertumbuhan sebagian besar mikroorganisme karena rendahnya kelembaban, rendahnya pH, dan adanya senyawa penghambat yang disekresikan. Akan tetapi, dalam hal ini beberapa mikroorganisme mungkin dapat memasuki kulit melewati folikel rambut, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan luka lecet.

Serupa dengan kulit, membran mukosa terdiri dari lapisan epitel dan lapisan jaringan penghubung yang mendasarinya. Lapisan tersebut merupakan jalur untuk memasuki saluran pencernaan, pernapasan, urin, dan reproduksi. Lapisan epitel dari membran mukosa mengeluarkan mukus, suatu cairan kental yang mencegah kekeringan saluran dan

membantu mengeluarkan atau membersihkan beberapa mikroorganisme yang ada. Sekresi mukosa terkumpul dan menahan beberapa mikroorganisme sampai mereka dibersihkan atau kehilangan infektivitasnya.

### 8.6.2. Sekresi Senyawa Kimia

Untuk membantu barrier mekanik seperti kulit dan membran mukosa, senyawa kimia yang dikeluarkan dan bertindak sebagai antimikroba merupakan suatu komponen penting dari pertahanan eksternal. Sebagai contoh, sekresi beberapa senyawa dari membran mukosa, termasuk enzim, yang dapat merusak efektivitas mikroba. Lebih khusus, **lisozime** merupakan suatu enzim yang ditemukan dalam sejumlah cairan tubuh dan sekresi seperti air mata; yang dapat memecah dinding sel dengan menghidrolisis peptidoglikan bakteri Gram-positif dan sebagian kecil bakteri Gram-negatif. Suatu senyawa berminyak yang disebut **sebum** dihasilkan oleh kelenjar sebacea kulit; yang mencegah kekeringan rambut dan menjadi rapuh serta membentuk suatu pelindung permukaan kulit. Sebum mengandung asam lemak takjenuh, yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme tertentu. **Getah lambung** dihasilkan oleh kelenjar lambung. Merupakan suatu campuran HCl, enzim, dan mukus. Keasaman yang tinggi pada getah lambung (pH 1,2 sampai 3) cukup untuk membunuh sebagian besar mikroorganisme. Keasaman dan kebasaan yang ekstrim pada cairan tubuh memiliki efek merusak pada beberapa mikroorganisme dan mencegah patogen potensial yang dapat memasuki cairan tubuh. Sebagai contoh, keasaman yang tinggi pada vagina orang dewasa selama bertahun-tahun melindungi aktivitas permukaan membran ovarium dari serangan kolonisasi berbagai tipe mikroorganisme patogen.

Protein lain yang diketahui memiliki aktivitas antimikroba adalah **laktoferin**, suatu protein yang mengandung besi, oranye-merah ditemukan dalam susu juga pada sebagian besar sekresi permukaan mukosa manusia (termasuk mukus bronchial, saliva, kotoran hidung, air mata, empedu hati, getah pankreas, cairan semen dan urin). Juga suatu komponen penting dari granula sel fagosit. **Serum transferin**, juga berwarna oranye-merah jika jenuh dengan besi. Protein ini mengikat atau menambatkan, besi yang tersedia di lingkungan, maka akan membatasi tersedianya nutrisi mineral esensial ini untuk serbuan mikroorganisme.

## **8.7. MEKANISME PERTAHANAN INTERNAL (RESISTENSI INANG NONSPESIFIK)**

Ketika mikroorganisme menembus mekanisme pertahanan eksternal inang, mereka akan mendapat perlawanan dari mekanisme pertahanan internal. Komponen mekanisme pertahanan internal yang ada merupakan barrier yang kuat untuk infeksi.

Hal ini termasuk mediator seluler dari sistem imun (sel killer natural, dan sel fagosit) dan suatu faktor terlarut yang sangat beragam, yang bertindak sebagai perantara. Hal ini juga termasuk respon fisiologis kompleks yang mengawali inflamasi dan demam.

### **8.7.1. Inflamasi**

Respon inflamasi atau peradangan merupakan reaksi vaskuler dan seluler terhadap adanya serbuan mikroorganisme, kerusakan, atau bahan iritan, seperti serpihan. Peradangan merupakan satu dari sebagian besar mekanisme pertahanan yang efektif pada hewan. Bukti dari respon peradangan dapat diamati selama reaksi tubuh terhadap suatu bahan sederhana seperti duri dalam daging. Sesudah beberapa jam daerah tersebut menjadi merah, selanjutnya membengkak dan menyakitkan. Daerah tersebut nampaknya lebih hangat dibandingkan jaringan di sekelilingnya. Memerah dan panas disebabkan oleh peningkatan aliran darah, pembuluh darah yang membawa darah ke daerah yang membesar (pembesarnya disebut vasodilatasi), saat darah mengalir dari daerah yang menyempit. Permeabilitas kapiler meningkat, menyebabkan pengaliran cairan dan sel darah ke dalam tempat tersebut; hal ini menyebabkan pembengkakan dan rasa sakit (disebabkan peningkatan tekanan). Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dipicu oleh senyawa kimia beracun (histamin) yang dilepas dari sel yang rusak pada tempat terjadinya kerusakan.

Jika penyebab peradangan disebabkan masuknya mikroorganisme, maka tindakan terpenting dalam respon peradangan adalah migrasi sel-sel fagosit dari kapiler ke tempat infeksi. Sel fagosit menelan dan merusak mikroba. Jadi respon peradangan membawa sel-sel pemakan atau penghancur ke tempat infeksi.

Dalam membantu penghancuran dan pembersihan kuman perusak (seperti mikroba) atau produknya, respon peradangan juga membatasi pengaruh kuman (atau produknya) dengan mengikatnya atau membuat pembatas di sekeliling jaringan. Hal ini kemungkinan karena pembekuan darah sekitar tempat infeksi mencegah penyebaran mikroba atau bahan berbahaya yang dihasilkannya terhadap bagian tubuh yang lain. Sebagai konsekuensinya, suatu kumpulan nanah ditempatkan dalam suatu rongga sebagai akibat



pemecahan jaringan tubuh, membentuk suatu abses. Nanah terdiri dari sel jaringan dan sel peradang yang mati, juga mikroorganisme yang hidup dan mati.

Sebagai tahap akhir peradangan adalah perbaikan jaringan, ketika semua kuman atau bahan berbahaya dibersihkan atau dinetralisir dari tempat kerusakan. Kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri bergantung pada bagian jaringan yang terlibat. Kulit, merupakan suatu jaringan yang relatif sederhana, mempunyai kapasitas yang tinggi untuk berregenerasi. Tapi jaringan saraf dalam otak, yang sangat spesifik dan kompleks, kelihatan tidak mengalami regenerasi.

### **8.7.2. Demam**

Satu dari respon sistemik (respon tubuh secara menyeluruh) yang terpenting terhadap masuknya mikroorganisme adalah demam, suatu suhu tubuh tinggi yang tidak normal. Frekuensi terbanyak penyebab demam adalah infeksi oleh bakteri atau virus. Sebenarnya ini merupakan akibat produk yang dihasilkan oleh mikroba atau sel inang sebagai akibat infeksi. Selama demam, akan kehilangan selera makan; juga sakit kepala yang disebabkan melebarnya pembuluh darah otak. Peningkatan suhu disebabkan besarnya produksi panas hasil metabolisme. Juga peningkatan kecepatan metabolisme, yang bersamaan dengan penurunan pemasukan makanan, menyebabkan tingginya pengeluaran nitrogen dalam urin. Jika demam diperpanjang, akan kehilangan lemak tubuh dan otot.

Pada manusia, suhu tubuh harian adalah 37°C. Suhu tubuh yang tetap ini dikendalikan oleh suatu “termostat tubuh” pada bagian otak yang disebut **hypotalamus**; termostat ini secara normal menentukan suhu tubuh pada 37°C. Selama infeksi, senyawa tertentu mempengaruhi hypotalamus, merubah termostat pada suhu yang lebih tinggi. Di antara senyawa penyebab demam tersebut adalah endotoxin dari bakteri Gram-negatif; sebagai contoh, seberat 2 ng per kilogram berat tubuh endotoxin dari *Salmonella typhi* (kuman penyebab demam tifoid) dapat menghasilkan suatu demam 43°C. Senyawa lain penyebab-demam adalah pyrogen endogen, dihasilkan oleh sel fagosit tubuh dan terdapat dalam eksudat peradangan dan plasma selama adanya penyakit. (Suatu pyrogen merupakan beberapa senyawa penyebab demam). Demam terjadi sampai endotoxin atau pyrogen endogen dihilangkan; pada saat tersebut termostat kembali ke 37°C. Respon imun tubuh terhadap suatu infeksi juga dapat menyebabkan demam. Sebagai tanda meredanya infeksi, mulai bekerja mekanisme penurunan panas seperti vasodilatasi dan pengeluaran keringat.

Demam sering dianggap hal yang bermanfaat untuk inang, karena meningkatkan aktivitas sel fagosit dan kecepatan terjadinya peradangan dan respon imun yang mempunyai efek antimikroba. Suhu tinggi yang dicapai selama demam dikatakan menghambat atau merusak mikroorganisme penyebab infeksi. Walaupun demikian, hanya bakteri penyebab infeksi, gonorhea dan syphilis, yang sebenarnya dibunuh oleh suhu demam. Pada sebagian besar kasus klinis, suhu tinggi yang dibutuhkan untuk membunuh mikroba jarang dicapai. Karena manusia menjadi kehilangan orientasi dan tidak rasional pada suhu 43,3°C, dan di atas suhu tersebut mereka biasanya menjadi coma. Kematian sering disebabkan karena suhu tubuh meningkat sampai 45°C atau suhu otak mencapai 40,5°C. Artinya, sangat kecil buktinya bahwa demam benar-benar dapat membunuh mikroorganisme.

### **8.7.3. Sel Natural Killer**

Sel natural killer (*Natural killer/NK cell*) merupakan limfosit berukuran besar dengan diameter 12 – 15 mm yang berfungsi membunuh sel yang tidak diinginkan seperti sel tumor, sel yang terinfeksi-virus. Limfosit merupakan tipe sel darah putih, tidak bersifat fagositik dan tidak memiliki penanda permukaan yang biasa menandai sel limfoid lain dalam sistem imun spesifik. Terdapat beberapa bukti bahwa sel NK berhubungan dengan pertahanan nonspesifik menyerang protozoa intraseluler dan parasit fungi. Aktivitas sel NK tidak spesifik dan berfungsinya tanpa stimulasi beberapa antigen spesifik.(didapatkan sebelumnya, imunisasi antigen terhadap sel target).

Sel natural killer membunuh dengan cara berikatan dengan sel target dan melepaskan protease penghancur membran dan enzim fosfolipase. Bagaimanapun, hal ini tidak menjelaskan bagaimana sel NK mengenali targetnya. Kontak sel adalah penting; mikrograf elektron memperlihatkan gambaran sel NK mendorong dan melekuh ke dalam sel target. Sel killer tersebut selanjutnya menghancurkan sel target dengan melepaskan protein yang mematikan yang melubangi membran sitoplasma sel target, sangat mirip dengan yang disebabkan oleh sistem komplemen. Biasanya setiap sel NK hanya mampu menghancurkan sedikit sel target. Bagaimanapun, pematangan sel NK dipercepat dan aktivitas membunuh ditingkatkan oleh interferon, suatu kelompok protein yang membantu melindungi tubuh dari infeksi virus. sel NK yang terpapar-interferon mampu menghancurkan banyak sel target. Beberapa efek manfaat interferon ditunjukkan pada pengobatan tumor.

Sel NK dianggap sangat penting karena peranannya dalam mengendalikan tumor. Dalam hal ini, sel NK mencari, mengenali, dan merusak sel tumor segera setelah bahkan sebelum kelihatan, sejumlah sel tumor cukup untuk menstimulasi respon imun spesifik. Dengan cara tersebut, sel NK tersedia sebagai “barisan pertama” untuk menyerang kanker.

#### 8.7.4. Sel Fagosit

Kepentingan fagositosis adalah sebagai suatu mekanisme pertahanan umum untuk melindungi tubuh dari infeksi, pertama kali diperkenalkan oleh seorang ahli zoologi Rusia Elie Metchnikoff (1845-1916). Dia menyebut amoeboid manusia, sel pemakan partikel, fagosit (Yunani : phagein, “makan”, dan kytos, “sel”). Fagositosis digambarkan sebagai suatu cara protozoa tertentu untuk menangkap makanan. Fagositosis juga berarti dimana sel dalam tubuh manusia melawan infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen. Sel manusia yang ikut serta dalam aktivitas tersebut juga dinamakan fagosit. Semuanya merupakan tipe sel darah putih (disebut leukosit) atau dihasilkan sel darah putih. Leukosit dikelompokkan menjadi dua tipe, granulosit dan agranulosit. Granulosit memiliki granula di dalam sitoplasmanya. Yang dibedakan menjadi tiga tipe berdasarkan pada reaksi pewarnaan granula, yaitu:

1. Neutrofil: granula berwarna biru-bercahaya dengan suatu pewarna campuran yang bersifat asam dan basa.
2. Eosinofil: granula berwarna merah dengan pewarna yang bersifat asam, eosin.
3. Basofil: granula berwarna biru gelap dengan pewarna yang bersifat basa, biru metilen.

**Granulosit.** *Neutrofil* juga disebut polimorfonuklear leukosit (PMN) dan sangat bersifat fagositik. PMN dapat meninggalkan darah dan memasuki jaringan yang terinfeksi, dimana mereka memakan benda asing. *Basofil* bukan sel fagosit. Mereka melepaskan senyawa seperti seperti heparin, serotonin, dan histamin ke dalam darah, dan dipindahkan ke mast sel ketika mereka meninggalkan pembuluh darah dan memasuki jaringan. Heparin merupakan suatu antikoagulan darah, sedangkan histamin mampu menanggapi terjadinya alergi dan beberapa reaksi peradangan. Serotonin bertindak sebagai suatu ‘moderator’ sistem saraf. *Eosinofil* merupakan fagosit lemah dan dapat meninggalkan darah untuk masuk ke jaringan.

**Agranulosit**, tanpa granula dalam sitoplasmanya. Dua macam agranulosit adalah *limfosit* dan *monosit*. Limfosit memainkan suatu peran kunci dalam respon imun spesifik

dalam tubuh. Limfosit beredar dalam darah dan terdapat dalam jaringan limfoid (tonsil, nodus limf, limfa, thymus, sumsum tulang, *appendix*, dan *Peyer's patche* usus halus). Monosit tidak terlalu bersifat fagositik, sampai mereka distimulasi oleh limfokin, tipe lain dari protein. Monosit berkembang menjadi fagosit aktif, atau makrofag ("*big eaters*").

**Tipe Sel Fagosit.** Dari pembahasan di atas jelas bahwa dua tipe utama fagosit adalah: neutrofil (PMN atau polimorf) dan makrofag. Berasal dari sumsum tulang; ketika infeksi terjadi, keduanya bermigrasi ke daerah yang terinfeksi. Sesudah PMN dari darah masuk ke jaringan, mereka bekerja untuk beberapa jam dan selanjutnya mati, akan digantikan oleh PMN penyerang berikutnya dengan jumlah yang sangat banyak yang berasal dari sum-sum tulang masuk ke dalam darah. Untuk beberapa saat, kira-kira setengah dari jumlah PMN melekat atau bergerak secara perlahan pada dinding kapiler dan vena kecil. Dalam peredaran, monosit membesar dan berkembang menjadi makrofag yang sangat fagositik, segera setelah meninggalkan darah pada tempat infeksi dan memasuki jaringan. Ketika makrofag meninggalkan darah dan memasuki daerah yang terinfeksi, mereka disebut makrofag jaringan. Makrofag jaringan juga bermigrasi ke paru-paru, limfa dan tempat lain dimana mikroba ditemukan. Beberapa "fixed " makrofag (disebut **histiosit**), memasuki jaringan dan organ tertentu dan menetap di sana. *Fixed makrofage* ditemukan pada hati (disebut **sel Kupffer**), paru-paru ( **makrofag alveolar**), sistem saraf (sel **mikroglia**), jaringan bronchial, nodus limf (**makrofag dendritik**), limfa, rongga perut, dan sumsum tulang.

Makrofag bertahan hidup untuk beberapa minggu sesudah meninggalkan peredaran darah. **Monosit dan makrofag** merupakan jaringan-kerja fungsional sel yang secara umum disebut **sistem fagosit mononuklear**. Neutrofil dan makrofag tidak hanya melakukan fagositosis; mereka juga dilengkapi dengan suatu "gudang" senyawa antimikroba.

**Mekanisme Fagositosis Pada PMN.** Proses fagositosis, pertama membutuhkan perlekatan mikroba terhadap sel fagosit. Kekuatan elektrostatis dilibatkan pada awal perlekatan. Kekuatan perlekatan dan penelanan dipermudah oleh senyawa serum yang disebut **opsonin**. Opsonin merupakan antibodi yang terdapat secara alami dan suatu komponen sistem komplemen. PMN memiliki reseptor spesifik pada permukaannya untuk antibodi tersebut juga untuk fragmen komplemen C3b. Opsonin pertama akan bersentuhan dengan permukaan mikroba, membuat bakteri lebih menarik untuk fagosit.

Setelah fagosit menyentuh suatu mikroba pada permukaannya, melakukan penonjolan yang disebut **pseudopodia** yang mengelilingi mikroba selama penelanan. Pseudopodia tersebut melebur dan membentuk suatu vakuola fagositik yang disebut **fagosom** yang mengandung mikroba. Fagosom selanjutnya memisahkan diri dan memasuki sitoplasma. Tahap selanjutnya bergantung pada aktivitas granula sitoplasma yang disebut **lisosom**, yang terdiri dari enzim pencernaan dan senyawa pembunuh mikroba. Lisosom bergerak menuju fagosom, melebur dengan membrannya, dan membentuk suatu vakuola pencerna yang disebut **fagolisosom**. Lisosom melepaskan racunnya ke dalam fagolisosom, maka dimulai pencernaan dan pembunuhan mikroorganisme.

Dalam fagolisosom, pH menjadi sangat asam (3,5 – 4), membunuh beberapa bakteri. Enzim lisosom yang dipindahkan ke dalam vakuola pencerna termasuk **lisozim** ( yang menghidrolisis peptidoglikan pada dinding sel bakteri) dan berbagai enzim hidrolitik lain yang memecah komponen makromolekul mikroorganisme. Lebih dari 60 enzim yang berbeda ditemukan dalam lisosom. Mekanisme pembunuh bakteri utama dihasilkan oleh *respiratory burst*: pengaktifan sel fagosit meningkatkan konsumsi oksigen untuk mendukung peningkatan aktivitas metabolik fagositosis. Metabolit oksigen yang sangat toksik dihasilkan, termasuk oksigen tunggal, superoksida, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, radikal OH, dan hipoklorit. Dalam fagosom sebagian besar mikroba dibunuh oleh enzim, pH rendah, atau metabolit oksigen dalam 10 – 30 menit, meskipun kerusakan yang sempurna membutuhkan beberapa jam.

Gabungan kekuatan enzim lisosom dan metabolit oksigen toksik biasanya cukup untuk menghancurkan semua mikroorganisme yang masuk. Bagaimanapun, mikroba berbeda dalam menanggapi aktivitas fagositik. Bakteri Gram-positif dengan cepat dihancurkan. Bakteri Gram-negatif lebih kebal karena dinding selnya relatif tahan untuk dicerna. Tapi beberapa bakteri, seperti *Mycobacterium tuberculosis* dan *Listeria monocytogenes*, juga beberapa fungi dan parasit, menjadi kebal terhadap tindakan fagositik, dan dapat memperbanyak diri dalam fagosit.

**Mekanisme Fagositosis Pada Makrofag.** Proses perlekatan, penelanan, dan pencernaan mikroba dalam makrofag secara umum serupa dengan pada PMN, meskipun terdapat beberapa perbedaan penting. Makrofag mempunyai kemampuan untuk merubah bentuk permukaannya (membentuk kerutan) dan berdiferensiasi. Makrofag juga mengeluarkan sekurang-surangnya 32 produk metabolisme yang berbeda, mulai dari lisosom sampai

kolagenase, yang membantu pertahanan antimikroba. Mereka tidak bergerak dalam hal merespon senyawa kimia seperti pada PMN. Enzim lisosom dalam makrofag juga berbeda dari yang terdapat dalam PMN. Makrofag tidak memiliki protein kationik yang sama seperti ditemukan dalam granula polimorf; juga tidak menghasilkan metabolit oksigen yang sangat toksik. Perbedaan ini diperlihatkan dalam kemampuannya untuk mencerna mikroorganisme. Sebagai contoh, makrofag kurang efektif dibandingkan dengan PMN dalam membunuh ragi *Candida albicans* atau bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Walaupun demikian, makrofag diaktifkan oleh interferon (menjadi makrofag “marah”) yang dapat membunuh mikroorganisme tersebut.

#### **8.7.5. Komplemen, Sitokin, Interferon, TNF.**

Di samping mediator (perantara) seluler dari pertahanan internal tubuh, terdapat mediator terlarut (komplemen, limfokine, dan interferon, dan TNF) yang mendukung pertahanan inang.

**Komplemen.** Serum dari hewan tingkat tinggi mengandung suatu kelompok kurang lebih 20 protein interaktif yang memiliki hubungan korelasi dengan komplemen, jadi pemberian nama tersebut karena aksi komplemen tersebut pada reaksi yang berperantara-antibodi tertentu. (Antibodi merupakan suatu protein serum globuler dihasilkan oleh sistem imun yang dapat bergabung secara spesifik dengan suatu senyawa yang disebut antigen). Komplemen memainkan peranan penting dalam resistensi melawan infeksi; hal ini merupakan prinsip mediator terlarut dari respon peradangan. Komponen masing-masing protein komplemen diidentifikasi dengan suatu sistem penomoran. Sekali diaktifkan oleh pemasukan mikroorganisme atau oleh pengikatan antibodi, komponen dari sistem komplemen ini bereaksi secara berurutan dalam suatu cara aliran (*cascade fashion*), atau seperti suatu barisan kartu domino yang berjatuhan. Beberapa protein komplemen bertindak sebagai enzim protease, memotong dan mengaktifkan protein selanjutnya yang berada dalam urutan. Tindakan lain pada sekeliling sel peradangan.

Tahap kunci dalam aktivasi sistem komplemen merupakan pemotongan komponen yang disebut C3 menjadi dua fragmen, C3a dan C3b. Pemotongan C3 dapat dimulai dengan dua cara yang berbeda, jalur klasik (*classical pathway*) dan jalur alternatif/pengganti (*alternate pathway*). C3a meningkatkan perubahan peradangan, sedangkan C3b berkumpul/menempel pada mikroorganisme, menyebabkan mikroorganisme tersebut terikat dengan reseptor untuk C3b pada makrofag fagositik dan neutrofil, dalam

proses yang disebut opsonisasi. (Antibodi juga mengopsonisasi mikroorganisme, meningkatkan fagositosis, karena makrofag dan neutrofil juga mengekspresikan reseptor permukaan untuk antibodi). Perubahan tempat C3b pada sel atau permukaan mikroba dapat menyebabkan fiksasi komplemen mengakibatkan lisis sel.

Jalur alternatif /pengganti merupakan aktivasi nonspesifik dari aliran komplemen ketika kuantitas antibodi spesifik tidak cukup tersedia untuk mengaktifkan jalur klasik. Hal ini dipicu oleh polisakarida mikroba dan endotoxin yang terkandung dalam membran sel bakteri Gram-negatif, protozoa, dan ragi. Dalam cairan tubuh ini terjadi lebih cepat dibandingkan pada permukaan sel dan tidak dibutuhkan adanya kompleks antigen-antibodi atau unit pengenalan C1.

Akhirnya jalur klasik dan jalur alternatif menjadi suatu jalur yang membentuk unit serangan membran, yang membentuk kompleks litik. Kompleks litik membentuk suatu saluran melintasi membran sitoplasma sel. Saluran ini menyebabkan ion Kalium meninggalkan sel dan masuknya air serta ion Na; sel membesar dan hancur. Protein komplemen ikut serta dalam resistensi imun spesifik dan nonspesifik.

Terdapat tiga cara umum, dimana sistem komplemen merupakan pelindung :

1. Pada tahap awal menstimulasi respon peradangan.
2. Tahap pertengahan melepaskan senyawa yang menarik sel fagosit dan membuatnya sangat aktif.
3. Sekali diaktifkan, sistem komplemen menghasilkan perakitan dari kompleks litik yang menyebabkan lisis suatu mikroorganisme yang masuk.

**Sitokin.** Sitokin merupakan mediator yang berfungsi mengatur (meningkatkan atau menurunkan) imunogenik, peradangan, dan perbaikan respon inang terhadap luka. Limfosit menghasilkan limfokin dan monosit atau makrofag menghasilkan monokin. Perbedaan sitokin dengan hormon terletak pada tempat dihasilkannya yaitu tidak melalui kelenjar yang terspesialisasi, Sitokin berperan pada sel yang dekat dengan tempat dihasilkannya, cukup jauh dari sel target, dan dalam keadaan normal tidak terdapat dalam serum. Sitokin dapat berupa peptida atau glikoprotein dengan berat molekul sekitar 6000 dan 60.000 Dalton. Limfokin merupakan protein terlarut yang dihasilkan dan dikeluarkan oleh limfosit T '*sensitized*'/tersensitisasi / dibuat peka (atau sel T). Sel ini digambarkan sebagai '*sensitized*' karena mereka menyusun suatu respon sebelumnya terhadap suatu antigen spesifik. Limfosit T '*sensitized*' yang dihasilkan limfokin juga diketahui sebagai *delayed hypersensitivity lymphocytes (DHLs)* karena dari reaksi kulit mereka dihasilkan.

Mereka juga disebut limfosit T *helper*, karena membantu sel lain untuk meningkatkan responnya terhadap antigen. Limfokin memainkan suatu aktivitas biologis yang sangat beragam terhadap berbagai macam sel target. Kira-kira 100 aktifitas biologis yang berbeda dianggap berasal dari limfokin. Sebagai contoh, limfokin dapat menarik makrofag. Juga dapat menghambat migrasi, dan mengaktifkan makrofag dan meracuni sel asing atau sel terinfeksi-virus, dan mereka dapat diukur dengan melihat banyaknya sel yang rusak dan hancur dalam beberapa reaksi peradangan. Jadi berbagai macam sel dapat dipengaruhi oleh limfokin, termasuk neutrofil, limfosit lain, sel endotelial rongga jantung dan pembuluh darah, dan fibroblas. Secara umum, limfokin dapat dianggap senyawa yang memberi tanda sel lain untuk meningkatkan atau mengurangi suatu aktivitas spesifik; mereka tersedia sebagai tanda komunikasi interseluler.

Meskipun limfosit dapat distimulasi oleh antigen spesifik untuk menghasilkan limfokin, produksi limfokin tidak spesifik. Sebagai contoh, mitogen (senyawa yang menyebabkan sel memasuki mitosis) seperti fitohemaglutinin (suatu glikoprotein yang diekstrak dari kacang merah) atau A concanavalin (suatu glikoprotein yang diekstrak dari biji nangka) dapat menstimulasi limfosit untuk menghasilkan limfokin.

Pengaruh limfokin yang sangat luas disebabkan oleh DHLs yang dianggap suatu jaringan-kerja limfokin kompleks. Satu dari peran utamanya disebut interleukin-2 (IL-2), karena bertindak sebagai sinyal di antara dua leukosit. Limfokin lain adalah interferon, yang membantu menghentikan infeksi virus tidak hanya memicu produksi protein antivirus dalam sel yang berdekatan tapi juga meningkatkan sitotoksik sel T. Makrofag juga menghasilkan limfokin yang mempengaruhi limfosit dan sel tubuh lain. Sebagai contoh, limfokin makrofag membantu menstimulasi DHLs untuk menghasilkan interleukin-2 dan beberapa sel tubuh untuk membuat berbagai enzim proteolitik, limfokin demikian disebut interleukin-1 (IL-1). Interleukin-1 juga diketahui sebagai pyrogen endogen, sejak dia mampu menanggapi perubahan dari pusat hipotalamus menghasilkan demam selama infeksi. Oleh karena itu, jelas bahwa keseluruhan efek limfokin adalah meningkatkan aktivitas mekanisme perlindungan nonspesifik melawan infeksi.

Sampai saat ini sudah diketahui bermacam limfokin, antara lain:

**Interleukin 1 (IL-1):** dihasilkan oleh makrofag dan mempengaruhi suatu kesatuan sel yang banyak. Menyebabkan peningkatan produksi sel sumsum tulang, menyebabkan makrofag menghasilkan sitokin lain, menyebabkan sel T menghasilkan limfokin, proliferasi sel B, meningkatkan kecepatan metabolik



PMN. Pada jaringan nonlimfoid dapat mempengaruhi adiposit, kondrosit, sel epitel, osteoklas, sel otak, sel sinovial, sel otot polos, hepatosit, sel aderenal, dan fibroblas.

**IL-2** : dihasilkan oleh sel T dan leukosit granuler besar. Mengaktifkan sel T dan sel NK dan menyebabkan proliferasi sel B.

**IL-3** : dihasilkan oleh sel T dan membantu awal pertumbuhan sel hematopoietik.

**IL-4** : dihasilkan oleh sel T helper dan merupakan suatu faktor pertumbuhan untuk sel T dan sel B. Membantu pertumbuhan sel mast. Mempengaruhi pergantian rantai H epsilon pada IgE.

**IL-5** : dihasilkan oleh sel T helper. Menstimulasi sel B dan eosinofil dan membantu pergantian untuk IgA.

**IL-6** : dihasilkan oleh fibroblas dan sel lain. Mempengaruhi sel B.

**IL-7** : dihasilkan oleh sel stroma dan merupakan faktor pertumbuhan limfositik untuk sel pre-B dan pre-T

**IL-8** : dihasilkan oleh makrofag. Merupakan bahan kemotaktik untuk neutrofil dan sel T.

**G-CSF** (granulocyte colony stimulating factor) : dihasilkan oleh monosit dan membangkitkan neutrofil.

**M-CSF** (macrophage colony stimulating factor) : dihasilkan oleh monosit dan membangkitkan makrofag.

**Interferon.** Pada tahun 1957 Alick Isaacs dan Jean Lindenmann dari National Institute for Medical Research di London, menemukan suatu senyawa yang menarik dalam cairan supernatan dari kultur sel yang terinfeksi virus. Senyawa ini disebut **interferon**, melindungi sel lain dari infeksi dengan virus yang sama maupun yang tidak berhubungan. Interferon sebenarnya hanya senyawa alami dengan dengan perbedaan kemampuan untuk menghambat replikasi virus intraseluler.

Terdapat beberapa macam interferon, masing-masing dibuat oleh suatu tipe sel yang berbeda. Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) dihasilkan oleh leukosit; interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) dihasilkan oleh fibroblas, memiliki aktivitas antivirus dan memstimulasi sel T dan sel NK dan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), yang juga disebut interferon imun dihasilkan oleh sel T tersensitisasi ('sensitized') dan sel NK dan menginduksi antigen membran seperti MHC.

Interferon merupakan protein berukuran kecil yang dihasilkan oleh sel eukariot dalam respon terhadap infeksi virus atau RNA rantai-ganda asing (virus atau sintetik). Sel

terinfeksi menghasilkan interferon dalam beberapa jam, bahkan beberapa hari. Interferon dikeluarkan dan digunakan oleh sel lain. ketika sel tersebut terinfeksi virus, interferon menyebabkan sel menghasilkan molekul yang mencegah replikasi virus yang menginfeksi.

Interferon bertindak pada suatu sel yang tidak terinfeksi dengan cara berikatan pada reseptor permukaan sel, menyebabkan sel mensintesis protein lain yang tinggal dalam sel dan melindunginya dari infeksi semua virus. Efek keseluruhan adalah menghambat transkripsi gen virus dengan mendegradasi mRNA. Dengan cara tersebut, siklus replikasi virus diganggu, dan infeksi dihentikan atau prosesnya diperlambat sampai respon imun spesifik cukup untuk menghilangkan virus yang menginfeksi. Secara khusus, interferon pertama menyebabkan produksi suatu molekul yang disebut sintetase 2.5-oligoadenilat. Jika suatu sel dapat berinteraksi dengan interferon, dan menghasilkan sintetase 2.5-oligoadenilat, kemudian terinfeksi dengan virus, virus mengaktifkan enzim untuk menghasilkan oligoriboadenilat terikat-2.5. Adanya senyawa ini menyebabkan pengaktifan suatu senyawa yang ada, molekul tidak aktif yang disebut *L ribonuklease* yang mendegradasi mRNA.

Interferon tidak memiliki spesifisitas virus karena tidak langsung bereaksi dengan virion tapi menginduksi tempat antivirus umum dalam sel inang. Sebaliknya, interferon yang ditemukan menjadi spesies-spesifik dalam hal, spesies dari sel yang menghasilkannya; dengan kata lain, interferon sedikit atau tidak menginduksi resistensi pada sel dari spesies lain. Jadi interferon manusia sangat efektif melindungi sel manusia dan kurang melindungi sel ayam atau mencit, dan sebaliknya.

Interferon kelihatannya menjadi senyawa antivirus kemoterapeutik yang ideal untuk digunakan pada manusia, sejak dihasilkan secara alami oleh sel manusia, hanya memiliki sedikit efek samping, dan aktif menyerang virus dalam spektrum luas. Meskipun pemurnian interferon adalah stabil pada pH rendah dan cukup tahan panas, tapi relatif tidak stabil pada pH fisiologis cairan jaringan. Interferon juga dikeluarkan oleh sel hanya beberapa menit dan sangat sulit untuk dimurnikan.

Interferon juga mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik alami sel NK, sehingga membuatnya memiliki peranan dalam pengawasan imunologis melawan keganasan penyakit. Bagaimanapun, peran perlindungan utama interferon adalah melawan infeksi virus, karena interferon dihasilkan secara lokal dan lebih cepat dari pada antibodi spesifik.

**Tumor Necrosis Factors.** Tipe  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dihasilkan oleh makrofag dan tipe- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) dihasilkan oleh sel T. Keduanya dapat meningkatkan imunitas, peradangan, memiliki komponen tumorisidal. Pada konsentrasi rendah berikatan dengan TNF-R1 pada timosit dan CTL (Cytotoxic T Lymphocyte), menyebabkan proliferasi sel. Pada konsentrasi tinggi berikatan dengan TNF-R1 dan TNF-R2 CTL untuk meningkatkan sitotoksitas. TNF juga berikatan dengan fibroblas untuk meningkatkan proliferasinya, dan terhadap sel lain dapat meningkatkan produksi sitokin.